

ABANT TIP DERGİSİ

Abant Medical Journal



EDİTÖR

Doç. Dr. Aytekin ALÇELİK

Editör Yardımcıları

Doç. Dr. Nadir GÖKSÜGÜR

Doç. Dr. Furkan E. KARABEKMEZ

Mini Doz Hipobarik Unilateral Spinal Anestezi İle Endovenöz Radyofrekans Tedavisi
Mesut Erbaş, Hasan Ali Kiraz, Ali Ümit Yener, Tuncer Şimşek, Tuğba Doğu, Hüseyin Toman, Hasan Şahin,
M Turgut Alper Özkan

Allerjik rinit semptomları olan hastalarda deri prik testi sonuçları ile akciğer semptomları
arasındaki ilişki
Melike Demir, Gülistan Karadeniz, Emre Günbey, Hayriye Karabulut

ST elevasyonu olmayan akut koroner sendrom hastalarında koroner arter hastalığı
yaygınlığı ile GRACE risk skoru arasındaki ilişki
Adem Bekler, Gökhan Erbaş, Hacer Şen, Muhammed Turgut, Alper Özkan, Ali Ümit Yener, Tolga Kurt, Emine Gazi

Kala-azarlı çocuk hastalarda lipozomal amfoterisin B ile tedavi deneyimi
Can Acıpayam, Gülnaz Çulha, Ali Altunay, Fazilet Akoğlu, Alkan Yeral, Burcu Gülkan

ST-Segment Yükselmesi Miyokard İnfarktüsülü Hastalarda Primer Perkütan Koroner
Girişim Sonrası Anjiyografik Akışsızlık Fenomenini Öngürmede
Başvuru Serum Albümin Düzeylerinin Yararı
Halit Acet, Faruk Ertaş, Mesut Aydın, Hasan Kaya, Murat Yüksel, Mehmet Zihni Bilik, Nihat Polat,
Mehmet Ata Akıl, Abdulkadir Yıldız, Mehmet Özbek, Leyla Çiftçi, Necdet Ozaydoğdu

Klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarında antibiyotik direnci
Süleyman Durmaz, Türkan Toka Özer

Kas İnvaziv Olmayan Mesane Karsinomlu Hastalarda Klinikopatolojik Parametrelerin
Rekürrens ve Progresyonla İlişkisi
Gülzade Özyalvaçlı, Mehmet Emin Özyalvaçlı, Adnan Gücük, Hesna Müzeyyen Astarıcı, Uğur Üyetürk, Eray Kemahlı

Yetişkin Hastalarda Deri Biyopsilerinin Klinik Özellikleri ve Klinikopatolojik Korelasyonu
Bilal Sula, Haydar Uçak, Mustafa Arıca, Gül Türkçü

Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kan kültürlerinden
izole edilen mikroorganizmaların dağılımı
Derya Sağlam, Barış Derya Erçal, Gülhan Yağmur, Hatice Tuna Hörmət Öz, Mustafa Ali Akın, Elife Berk

Acil Servise Başvuran Mantar Zehirlenme Vakalarının Demografik Olarak İncelenmesi
Bülent Yılmaz, Arif Duran, Mansur Kürşad Erkan, Ertuğrul Karğı, Güray Can, Tarık Ocak,
Uğur Korkmaz, Mevlüt Kurt

www.abantmedj.com

Volume **Cilt 4**

Issue **Sayı 3**

Year **Yıl 2015**

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YAYIN ORGANI

SAHİBİ

Prof. Dr. Hasan KOÇOĞLU

EDİTÖR

Doç. Dr. Aytekin ALÇELİK

EDİTÖR YARDIMCILARI

Doç. Dr. Nadir GÖKSÜGÜR

Doç. Dr. Furkan Erol KARABEKMEZ

ULUSLARARASI YAYIN KURULU

Muhammad ABDUL-GHANI, ABD

Kazuo MATSUMOTO, Japonya

William T. MCBRIDE, İngiltere

Enver OZER, ABD

Veysel TAHAN, ABD

ULUSAL YAYIN KURULU

Prof. Dr. Kenan GÜMÜŞTEKİN

Prof. Dr. Safiye GÜREL

Prof. Dr. Erol KISMET

Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN

Doç. Dr. Mesut ERDURMUŞ

Doç. Dr. Alim ERDEM

Doç. Dr. Esra KOÇOĞLU

Doç. Dr. Ümit Yaşar TEKELİOĞLU

DİL EDİTÖRÜ

Doç. Dr. Mehmet TOSUN

Yrd. Doç. Dr. Tülay ÖZLÜ

BİYOİSTATİSTİK EDİTÖRÜ

Doç. Dr. Ali Evren TUFAN

KAPAK DİZAYNI

Doç. Dr. Nadir GÖKSÜGÜR

PDF DİZGİ VE MONTAJ

Doç. Dr. Nadir GÖKSÜGÜR

SEKRETERYA

Murat ERASLAN



BİLİMSEL KURUL

Hayrettin AKDENİZ, Bolu

Oğuz KARABAY, Sakarya

Fuat AKPINAR, Bolu

Mehtap KARAMEŞE, Konya

Hüseyin ARINÇ, Kayseri

Erkan KARATAŞ, Malatya

Yusuf AYDIN, Düzce

Ahmet KAYA, Ordu

Mehmet Akif BÜYÜKBEŞE, K.Maraş

Gökhan KIRBAŞ, Diyarbakır

Mehmet CESUR, Gaziantep

Uğur KORKMAZ, Bolu

Serdal ÇELEBİ, Bolu

Aysel KÜKNER, Bolu

Fatih DEMİRCİOĞLU, Bolu

Hülya ÖZTÜRK, Bolu

Ahmet DİLEK, Samsun

Fahrettin TALAY, Bolu

Ali İhsan DOKUCU, İstanbul

Ali TAMER, Sakarya

Arif DURAN, Bolu

Ramazan TOPSAKAL, Kayseri

Ahmet DUYSMAZ, Antalya

Fatma TÖRE, Bolu

Melih Engin ERKAN, Düzce

İbrahim UYGUN, Diyarbakır

Akçahan GEPEĐREMEN, Bolu

Yusuf YAĞMUR, Diyarbakır

Hüseyin GÜNDÜZ, Sakarya

Mehmet YAZICI, Bolu

Nimet KABAĞUŞ, Bolu

Cuma YILDIRIM, Gaziantep

Kazım KARAARSLAN, İstanbul

Fahrettin YILMAZ, İstanbul

ORJİNAL MAKALE.....**Mini Doz Hipobarik Unilateral Spinal Anestezi İle Endovenöz Radyofrekans Tedavisi**

Mesut Erbaş, Hasan Ali Kiraz, Ali Ümit Yener, Tuncer Şimşek, Tuğba Doğu, Hüseyin Toman, Hasan Şahin, M Turgut Alper Özkan

Allerjik rinit semptomları olan hastalarda deri prik testi sonuçları ile akciğer semptomları arasındaki ilişki

Melike Demir, Gülistan Karadeniz, Emre Günbey, Hayriye Karabulut

ST elevasyonu olmayan akut koroner sendrom hastalarında koroner arter hastalığı yaygınlığı ile GRACE risk skoru arasındaki ilişki

Adem Bekler, Gökhan Erbaş, Hacer Şen, Muhammed Turgut, Alper Özkan, Ali Ümit Yener, Tolga Kurt, Emine Gazi

Kala-azarlı çocuk hastalarda lipozomal amfoterisin B ile tedavi deneyimi

Can Acıpayam, Gülnaz Çulha, Ali Altunay, Fazilet Akoğlu, Alkan Yeral, Burcu Gülkan

ST-Segment Yükselmesi Miyokard İnfarktüsülü Hastalarda Primer Perkütan Koroner Girişim Sonrası Anjiyografik Akışsızlık Fenomenini Öngürmede Başvuru Serum Albümin Düzeylerinin Yararı

Halit Acet, Faruk Ertaş, Mesut Aydın, Hasan Kaya, Murat Yüksel, Mehmet Zihni Bilik, Nihat Polat, Mehmet Ata Akil, Abdulkadir Yıldız, Mehmet Özbek, Leyla Çiftçi, Necdet Ozaydoğdu

Klinik örneklerden izole edilen Pseudomonas aeruginosa suşlarında antibiyotik direnci

Süleyman Durmaz, Türkan Toka Özer

Kas İnvaziv Olmayan Mesane Karsinomlu Hastalarda Klinikopatolojik Parametrelerin Rekürrens ve Progresyonla İlişkisi

Gülzade Özyalvaçlı, Mehmet Emin Özyalvaçlı, Adnan Gücük, Hesna Müzeyyen Astarıcı, Uğur Üyetürk, Eray Kemahlı

Yetişkin Hastalarda Deri Biyopsilerinin Klinik Özellikleri ve Klinikopatolojik Korelasyonu

Bilal Sula, Haydar Uçak, Mustafa Arıca, Gül Türkçü

Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmaların dağılımı

Derya Sağlam, Barış Derya Erçal, Gülhan Yağmur, Hatice Tuna Hörmət Öz, Mustafa Ali Akın, Elife Berk

Acil Servise Başvuran Mantar Zehirlenme Vakalarının Demografik Olarak İncelenmesi

Bülent Yılmaz, Arif Duran, Mansur Kürşad Erkan, Ertuğrul Karğı, Güray Can, Tarık Ocak, Uğur Korkmaz, Mevlüt Kurt

OLGU SUNUMU.....**Friedreich Ataksili Hastada Anestezi Yönetimi**

Tuğba Doğu, Hasan Şahin, Tuncer Şimşek, Uğur Altınışık, Hüseyin Toman, Hatice Betül Altınışık, Hasan Ali Kiraz, Erkam Kömürçü, Mesut Erbaş

İnfanıl Akut Hemorajik Ödem: İki Yılda Dört Atak

Gülcan Saylam Kurtipek, Fatma Tunçez Akyürek, Arzu Ataseven, Çelebi Kocaoglu, İlknur Küçükosmanoğlu

Akut miyokardit ve akut miyokart infarktüsü ikilemi: vaka sunumu

Zeki Yüksel Günaydın, Özgür Enginyurt, Yusuf Emre Gürel, Ahmet Kaya

Miyastenik Krizli Olgunun Acil Sezaryeninde Anestezi Yaklaşım
Sadık Özmen, Uğur Altınışık, Hatice Betül Altınışık

Atipik yerleşimli dev apokrin hidrokistom: olgu sunumu
Hatice Uce Özkol, Abdullah Ünal, Gülay Bulut
İdiyopatik Skrotal Kalsinozis
Rahime İnci, Perihan Öztürk, Kemal Özyurt, Sevgi Bakarış, Mehmet Fatih İnci

Malignensi, Hiperparatiroidizm, Hipokalsiüri ve Yüksek Doz Vitamin D Kullanım Öyküsü Olan
Hiperkalsemik Bir Hasta; Yaklaşım ve Kısa Literatür İncelemesi
Emin Murat Akbaş, Adem Güngör, Aysu Timuroğlu, Hünkar Ağgöl, Nergis Akbaş

Tavuk Kemiği ile Gelişen Kısmi Havayolu Obstrüksiyonu: Bir Olgu
İsa Yıldız, İzzet Yıldız, Ömer Özgür Yıldız, Hakan Bayır, Atakan Genç

EDİTÖRE MEKTUP.....

Pons Apsesi Olan Hastada Metronidazolun İndüklediği Ensefalopati: Bir Olgu Sunumu
Fatma Öztürk, Gülen Burakgazi, Muammer Akyol

Safeno Femoral Yetmezlik ile Beraber İzole Sağ Varikosel: Olgu Sunumu
Bekir Aras, Gündüz Yümün, Mehmet Korkmaz, Mehmet Yücel, Bekir Şanal

Künt Travmaya Bağlı Trakea Rüptürü
Levent Yeşilyurt, Mehmet Ali Özel, Behiç Volkan Boz, Fahri Halit Beşir, Ayhan Sarıtaş, Alp Alper Şafak

Nadir bir kongenital anomali olan retrocaval üreter
Soner Çoban, Ali Tekin

ÖZGÜN GÖRÜNTÜ.....

Gastrointestinal kanamanın nadir bir sebebi: İleal gastrointestinal stromal tümör
Barış Yılmaz, Merih Altıok, Bora Aktaş, Bülent Yılmaz, Fuat Ekiz

DERLEME.....

Gebelikte Tromboembolik Hastalıklara Tanısal Yaklaşım
Zehra Yaşar, Fahrettin Talay

Meme Ultrason Elastografi
Zeynep İlerisoy Yakut, Aydın Kurt, Leman Günbey Karabekmez, Törel Oğur

Low Dose Hypobaric Bupivacaine in Unilateral Spinal Anesthesia for Endovenous Radiofrequency Ablation

Mini Doz Hipobarik Unilateral Spinal Anestezi İle Endovenöz Radyofrekans Tedavisi

Mesut Erbaş¹, Hasan Ali Kiraz¹, Ali Ümit Yener², Tuncer Şimşek¹, Tuğba Doğu¹, Hüseyin Toman¹, Hasan Şahin¹, M Turgut Alper Özkan²

¹Department Of Anesthesiology And Reanimation, School Of Medicine, Canakkale Onsekiz Mart University, Canakkale, Turkey

²Department Of Cardiovascular Surgery, School Of Medicine, Canakkale Onsekiz Mart University, Canakkale, Turkey

Özet

Amaç: Bu çalışma ile alt ekstremitte yüzeysel venöz yetmezlik ve buna bağlı gelişen varislerin RFA (radyofrekans ablasyon) ile tedavisinde unilateral spinal anestezi sırasında kullanılan mini doz hipobarik bupivacainin günübürlük cerrahideki etkinliğini araştırmayı hedefledik.

Yöntem: Bu çalışma 2012-2013 yılları arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı bünyesinde Kalp ve Damar Cerrahisi ameliyathanesinde elektif endovenöz radyofrekans ablasyon yöntemi ile tek taraflı varis tedavisi yapılan hastaların dosya bilgilerinin retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirildi. Çalışmaya ASA I-II risk grubundaki 18-55 yaş aralığında 40 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalara 1,5 mL %1 izobarik bupivacain "Marcaine® %0,5 flakon, Eczacıbaşı" + 3,5 mL distile su karışımının 3 mL'si 4,5 mg olarak intratekal verildi. Bu dozdaki ilacın son hali 37 °C'de hipobarik olduğu(1) literatür bilgileri ile doğrulandı. Spinal anestezinin duyuşal blok seviyesi, motor blok derecesi ve hemodinamik göstergelerden olan kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı (OAB) ve SpO2 değerleri spinal anestezi yapıldıktan sonra 15 dk boyunca her 2,5 dk'da bir, daha sonra ameliyat bitimine kadar her 5 dk'da bir kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamıza 18'erkek 22'si kadın olmak üzere 40 hasta dahil edildi. Hastaların 2'sinde bulantı/kusma, 2'sinde de bradikardi gözlemledik. Maksimum duyuşal blok oluşma süresi 9,18 dk iken maksimum motor blok oluşma süresi 11,3 dk olarak gözlemlendi.

Sonuç: Sonuç olarak elektif endovenöz radyofrekans ablasyon yöntemi ile tek taraflı varis tedavisi yapılan hastalarda unilateral spinal anestezinin etkin bir anestezinin yanında minimal düzeyde yan etki oluşturup ve hasta memnuniyetini artırarak erken taburculuk süresi sağlar.

Anahtar Kelimeler: Hipobarik, düşük doz, spinal anestezi.

Abstract

Objective: We aimed to investigate the effects of low dose hypobaric bupivacaine usage in unilateral spinal anesthesia for the treatment of varicose veins with RFA (radiofrequency ablation).

Method: This retrospective study was performed by Çanakkale 18 Mart Medical Faculty Department of Anesthesiology and Reanimation with the method of elective endovenous radiofrequency catheter ablation, scanning the file information of patients retrospectively. 40 patients in the 18-55 year old range and who are in the ASA I-II risk group were included in the study. Patients intrathecally received 4,5 mg (3 ml) hypobaric bupivacaine (0.5% plain bupivacaine 1.5mL+3.5 ml of distilled water). This final dose of bupivacaine at 37°C (1) was confirmed as hypobaric by literature. Motor blockade, sensorial blockade and hemodynamic parameters were assessed every 2.5 minutes during the first 15 minutes after spinal injection and then every 5 minutes until the end of operation. The side effects during the operation time, such as hypotension, bradycardia, nausea, vomiting, pain, respiratory depression were also documented. The operative time was recorded.

Results: Of the patients included in our study 18 were male and 22 were females. We observed bradycardia in 2 patients and nausea/vomiting in 2 patients. While the mean duration of achieving maximum sensorial block was observed as 9,18 min, the average time to reach the maximum motor block was observed as 11.3 min.

Conclusion: In conclusion, unilateral spinal anesthesia performed in patients undergoing elective endovenous radiofrequency catheter ablation treatment of bilateral varicose veins provides early hospital discharge by creating effective anesthesia and minimal side effects and increases patients' satisfaction.

Keywords: Hypobaric, low dose, spinal anesthesia.

Introduction

The difference in density between cerebrospinal fluid (CSF) and the local anesthetic solutions is an important factor affecting the distribution within the subarachnoid space. In outpatient surgery spinal anesthesia preference may not be appropriate. In that case, the spinal anesthesia techniques which have faster block recovery and less side effects can be applied (1,2).

In outpatient surgery, unilateral spinal anesthesia has many advantages such as faster block recovery, less hypotension, patient satisfaction and early discharge period (3-5). The low-dose local anesthetics usage for unilateral spinal anesthesia induces shorter recovery time of motor blockade, provides hemodynamic stability and reduces the risk of urinary retention. In addition, the effectiveness of uni-



lateral spinal anesthesia is increased by the lateral decubitus position, slow speed of local anesthetic administration (2,6,7). The hypobaric or hyperbaric local anesthetic agents can be used for unilateral spinal anesthesia application in lateral position. The anesthesia tends to form a layer above the injected line with hypobaric solutions and below the injected line with hyperbaric solutions.

In this study, we aimed to investigate the effects of low dose hypobaric bupivacaine usage in unilateral spinal anesthesia for the treatment of varicose veins with RFA (radiofrequency ablation).

Materials and Methods

This retrospective study was performed by Çanakkale 18 Mart Medical Faculty Anesthesiology and Reanimation Department with the method of elective endovenous radiofrequency catheter ablation, scanning the file information of patient's retrospectively. 40 patients in the 18-55 year old range and who are in the ASA I-II risk group were included in the study.

Patients intrathecally received 4,5 mg (3 ml) hypobaric bupivacaine (0.5% plain bupivacaine 1.5mL+3.5 ml of distilled water). This final dose of bupivacaine at 37°C (1) was confirmed as hypobaric by literature. The following information's were achieved by examining the anesthesia case files; preoperative intravenous cannulas were inserted on the forearm and given the intravenous infusion of 6-8 mL/kg of 0.9 % NaCl solutions, monitorization of EKG, SpO₂ and non-invasive blood pressure were done for the patients in the operating room (GE DASH 5000, SN:SHQ11403111SA, USA). The patients also received oxygen via a nasal cannula (4 L/min). Patients were placed in the lateral position lying on the nonoperated side. Dural punctures were performed at the L3-L4 or L4-L5 intervertebral space, using a 20-gauge 35mm introducer and 26-gauge atraumatic spinal needle (Atraucan®, B.Braun, Melsungen AG) with the orifice directed toward the non-dependent side. The correct position was verified by visualisation of cerebrospinal fluid (CSF). Patients intrathecally received 4,5 mg (3 ml) hypobaric bupivacaine. Patients were

maintained in this position for 15 minutes and then placed in the supine position. Sensory and motor blocks were evaluated bilaterally. Motor blockade, sensorial blockade and hemodynamic parameters were assessed every 2.5 minutes during the first 15 minutes after spinal injection and then every 5 minutes until the end of operation. The level of sensory block was assessed by pinprick testing and the sympathetic block was assessed by cold warm discrimination. Motor blockade was assessed using a modified Bromage scale (0=no motor block; 1=hip blocked; 2=hip and knee blocked; 3=hip, knee and ankle blocked) Two-segment regression time of sensory block was recorded as the duration of sensory blockade. Clinically relevant hypotension (decrease in systolic blood pressure 20% from start value or below 60 mmHg in mean blood arterial pressure) was initially treated with a rapid intravenous infusion of (50 mL/min) of isotonic solutions, and if that was ineffective for three minutes, intravenous bolus of ephedrine 5–10 mg was given and doses of ephedrine were recorded until discharging the patients from post anesthesia care unit (PACU). Clinically relevant bradycardia (decrease in heart rate to less than 50 bpm) was treated with 0.5 mg of intravenous atropine (Atropine sulfate, 0.5 mg, 1 mL, DROGSAN/Ankara).

The side effects during the operation time, such as hypotension, bradycardia, nausea, vomiting, pain, respiratory depression were also documented. The operative time was recorded.

After the operation the patients and the surgeons were asked whether they were satisfied with anesthesia. Satisfaction scores of patient and surgeon were reported (using any number from 0 to 5, where 0 is the bad and 5 is the perfect). Heart rate(HR), systolic blood pressure(SBP), diastolic blood pressure(DBP), mean arterial blood pressure(MAP), blood oxygen saturation by pulse oximetry (SpO₂), the levels of sensory and motor blockade were documented every 10 minutes in PACU.

The patients within normal post-anesthesia follow up were discharged from PACU. The



discharging periods of patients have been reported from post-anesthesia follow up reports.

Results

18 men and 22 women were included in our study and the demographic characteristics of the patients are shown in Table 1.

Table 1. The demographic characteristics of patients

Age (year)	46,7 (21-65)
Height(cm)	159,7(155-187)
Weight (kg)	74,3(60-116)
ASA I/II	14/26
Interference level (L3-L4/L4-L5)	16/24
Right leg/ left leg	21/19

Patients achieving maximum motor block was observed and the mean duration was 11.3 min. The average time to reach the maximum motor block was observed as 11.3 min. The blocking properties of study are shown in Table2.

Table 2. The blocking properties of study.

Maximum extent of sensory block (T12/L1/L2)	3/20/17
Time to reach maximum sensory block level (min)	9,18
Time to reach maximum motor block level (min)	11,3
Two-segment regression time (min)	37,5
Time to motor block termination (min)	82,4
Time to sensory block termination (min)	105
Time to mobilization (min)	157

We observed bradycardia in 2 patients and nausea/vomiting in 2 patients. The side effects after spinal anesthesia and postoperative periods are shown in Table 3. The patients and surgeons satisfaction are shown in Table 4. The patient's hemodynamic characteristics are shown in Table 5.

Table 3. The side effects after spinal anesthesia and postoperative periods

Side effects	%
Bradycardia (%)	5
Hypotension (%)	2,5
Nausea/vomitting (%)	5
Respiratory depression (%)	0
Urinary retention (%)	0
Headache(%)	2,5

Table 4. The patients and surgeons satisfaction

	good	great	perfect
Surgeons satisfaction (%)	10	10	80
Patients satisfaction (%)	0	15	85

Table 5. The patients hemodynamic characteristics

	HR(average)	MAP(mm/hg)
Basal	73±12	88±8
2,5. min	76±11	90±7
5. min	78±9	85±10
10. min	77±7	89±6
15. min	71±10	90±5
30. min	74±8	94±8
1. hour	75±7	91±5

Discussion

In our study we used 4.5mg (1.5ml) hypobaric bupivacaine during unilateral spinal anesthesia and we have achieved sufficient sensory and motor block with hemodynamic stability. In addition, just minimal side effects were seen and early discharge period was observed.

The incidence of complications is increasing according to the increasing doses of local anesthetic used during spinal anesthesia. Therefore, due to the potential hemodynamic benefits interest in unilateral spinal anesthesia is increasing day by day (8). In a study the same doses of local anesthetic (hyperbaric bupivacaine 8mg) were used in unilateral and bilateral spinal anesthesia and the incidence of hypotension evaluated for both techniques. The incidence of hypotension was observed 22.4% in bilateral spinal anesthesia group and the

rate has remained at 5% in unilateral spinal anesthesia group (4).

Esmaoglu et al (9) reported that complication rates were lower, patient tolerance was better and hospital stay was shorter in unilateral spinal anesthesia when compared with bilateral spinal anesthesia in patients undergoing knee arthroscopy.

Unilateral spinal anesthesia provides a better hemodynamic stability alongside faster recovery of motor and sensory block, besides the incidence of urinary retention is also reduced in these patients. The incidence of cardiovascular complications were decreased related to the less sympathetic block in unilateral spinal anesthesia when compared with bilateral spinal anesthesia. Also patient satisfaction observed more favorable in unilateral spinal anesthesia (1.10 to 13).

There are factors that reduce the success of unilateral spinal anesthesia. Among these are patient's position, the size of the spinal needle, speed of injection and the amount and density of local anesthetic being used (14). With higher doses of bupivacaine (12-20 mg), spread of block is limited in an hour after lateral decubitus position, however if low doses of bupivacaine (5-8 mg) administered, after lateral decubitus position only 10-15 min later the block spread is limited (15,16). In a study low-dose hypobaric bupivacaine (5mg) was used and attainment of sufficient anesthesia was observed at least 20 min waiting after the lateral decubitus position (17).

Vann et al. (18) found that when 2.5 ml of 0.5% isobaric levobupivacaine used for spinal anesthesia compared to 2.5 ml of 0.5% hyperbaric bupivacaine the onset time of sensory block was 10 min for the first and 7.3 min for the second procedure. The regression time of sensory level by two segments was 101 min and 111.7 min, sensory regression to T12 level was 139.5 min and 133.3 min, the time of motor block onset was 7.5 min. and 4.9 min, the time to recovery of block was 232.1 min and 192.9 min, respectively. In our study we have achieved an effective anesthesia and analgesia with unilateral spinal anesthesia in the lateral decubitus position with mini dose (4.5mg/3ml)

of bupivacaine. In addition, hemodynamic stability alongside the rapid recovery of sensory and motor block was achieved, thus we observed that patients with any complication discharged on the same day. Patient and surgeon satisfaction was evaluated as 90%. In our retrospective study we observed 2 patients with inadequate anesthesia and surgical procedures completed with sedoanalgesia in these patients.

In conclusion, unilateral spinal anesthesia performed in patients undergoing elective endovenous radiofrequency catheter ablation treatment of bilateral varicose veins provides early hospital discharge by creating effective anesthesia and minimal side effects and increases patients' satisfaction.

References

- 1-Imbelloni LE, Gouveia MA, Vieira EM, Cordeiro JA. A randomised, double-blind comparison of three different volumes of hypobaric intrathecal bupivacaine for orthopaedic surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2009 Mar;37(2):242-7.
- 2-Imbelloni LE, Gouveia MA, Carneiro AF, Grigorio R. Reducing the concentration to 0.4% enantiomeric excess hyperbaric levobupivacaine (s75: r25) provides unilateral spinal anesthesia. Study with different volumes. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012 Sep;62(5):654-64.
- 3-Casati A, Fanelli G, Aldegheri G et al – Frequency of hypotension during conventional or asymmetric hyperbaric spinal block. *Reg Anesth Pain Med*, 1999;24:214-219.
4. Imbelloni LE. O uso racional da raquianestesia. Em: Imbelloni LE, Tratado de Anestesia Raquidiana, Medidática Informática Ltda, Curitiba, 2001, Capítulo 8, p. 74.
- 5- Kaya M, Oztürk I, Tuncel G, Senel GO, Eskiçirak H, Kadioğullari N. A comparison of low dose hyperbaric levobupivacaine and hypobaric levobupivacaine in unilateral spinal anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*. 2010 Nov;38(6):1002-7.
- 6-Tanasichuk MA, Schultz EA, Matthews JH et al – Spinal hemianalgesia: An evaluation of a method, its applicability, and influence of the incidence of hypotension. *Anesthesiology*, 1961;22:74-85.
7. Casati A, Fanelli G, Cappelleri G et al – Low dose hyperbaric bupivacaine for unilateral spinal anaesthesia. *Can J Anaesth*, 1998;45:850-854.
- 8- Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 76:906-916.



- 9- Esmaglu A. Bilateral vs. unilateral spinal anesthesia for outpatient knee arthroscopies. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2004;12:155–8.
- 10-Tanasichuk MA, Schultz EA, Matthews JH, Van Bergen FH. Spinal hemianalgesia: an evaluation of a method, its applicability, and influence on the incidence of hypotension. *Anesthesiology* 1961; 22:74-85.
- 11-Ben-David B, Maryanovsky M, Gurevitch A, Lucyk C, Solosko D, Frankel R et al. A comparison of minidose lidocaine-fentanyl and conventional-dose lidocaine spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2000; 91:865-870.
- 12-Kuusniemi KS, Pihlajamaki KK, Pitkanen MT, Korkeila JE. A low-dose hypobaric bupivacaine spinal anesthesia for knee arthroscopies. *Reg Anesth* 1997; 22:534-538.
- 13-Pittoni G, Toffoletto F, Calcarella G, Zanette G, Giron G P. Spinal anesthesia in outpatient knee surgery: 22-gauge versus 25-gauge Sprotte needle. *Anesth Analg* 1995; 81:73-79.
- 14-Casati A, Fanelli G. [Unilateral spinal anesthesia. State of the art]. *Minerva Anestesiol* 2001; 67:855-862.
- 15-Povey HMR, Jacobsen J, Westergaard-Nielsen J. Subarachnoid analgesia with hyperbaric 0.5% bupivacaine: Effect of 60-min period of sitting. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33:295-297.
16. Esmaglu A, Boyaci A, Ersoy O, Guler G, Talo R, Tercan E. Unilateral spinal anaesthesia with hyperbaric bupivacaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 42:1083-1087.
- 17- Imbelloni LE, Beato L, Gouveia MA. [Low hypobaric bupivacaine doses for unilateral spinal anesthesia]. *Rev Bras Anesthesiol* 2003; 53:579-585.
- 18- Vanna O, Chumsang L, Thongmee S. Levobupivacaine and bupivacaine in spinal anesthesia for transurethral endoscopic surgery. *J Med Assoc Thai* 2006;89:1133-1139.



The relationship between the results of skin prick test and the pulmonary symptoms in patients with allergic rhinitis symptoms

Allerjik rinit semptomları olan hastalarda deri prik testi sonuçları ile akciğer semptomları arasındaki ilişki

Melike Demir¹, Gülistan Karadeniz¹, Emre Günbey², Hayriye Karabulut³

¹ Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Samsun

³ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Amaç: Deri prik testi sonuçları ve akciğer semptomlarının sıklığı arasındaki ilişkiyi incelemek ve allerjik rinit semptomları bulunan hastalarda hangi allerjenlerin akciğer semptomlarıyla daha yakın ilişkili olduğunu araştırmaktır.

Yöntem: Rinit semptomları ile başvuran ve deri prik testi yapılan 1343 hasta çalışmaya dahil edildi. Öksürük, nefes darlığı ve hırıltılı solunum akciğer semptomları olarak kabul edildi. Deri prik testi ve akciğer semptomları arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: 1343 hastadan 449'unda deri prik testi negatif, 894'ünde pozitif idi. En sık akciğer semptomlarının öksürük (%52.9) ve nefes darlığı (%45.2) olduğu gözlemlendi. Akciğer semptomları allerjik grupta (%70.8) allerjik olmayan gruba (%29.2) göre anlamlı oranda daha fazlaydı (p=0.021). Akciğer semptomu olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında allerjen dağılımı ve sayıları yönünden anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç: Akciğer semptomları olan hastalarda olmayanlara göre deri prik testi anlamlı oranda daha yüksek bulundu. Allerjik rinitli hastalarda allerjen dağılımı ile akciğer semptomları arasında ilişki bulmadık.

Anahtar Kelimeler: Allerjik rinit, deri prik testi, öksürük, astma, hırıltılı solunum.

Abstract

Objective: To investigate the relationship between skin prick test results and the frequency of pulmonary symptoms and to discover which allergens are more commonly associated with the pulmonary symptoms in patients with allergic rhinitis symptoms.

Method: 1343 patients who presented with rhinitis symptoms and underwent the skin prick test were included in the study. Coughing, shortness of breath and wheezing were considered as pulmonary symptoms. The relationship between the skin prick test results and the pulmonary symptoms were investigated.

Results: Of the 1343 patients, skin prick test was negative in the 449 and positive in the 894 of the patients. It was observed that the most frequent pulmonary symptoms were coughing (52.9%) and shortness of breath (45.2%). Pulmonary symptoms were significantly high in the allergic patients (70.8%) compared to the non-allergic group (29.2%) (p=0.021). No significant differences were detected between the patient groups with and without pulmonary symptoms in terms of distribution and count of allergens.

Conclusion: A positive skin prick test occurred significantly high in patients with pulmonary symptoms compared to the patients without pulmonary symptoms. We did not find a relationship between the distribution of allergens and the pulmonary symptoms in patients with allergic rhinitis.

Keywords: Allergic rhinitis, skin prick test, coughing, asthma, wheezing.

Introduction

Allergic rhinitis (AR) is a common disease seen in the 10-20 % of society with frequencies differing by region (1, 2). AR is classified according to periods of symptoms known as perennial (whole year/ongoing) and seasonal and is defined as persistent rhinitis when symptoms occur >4 days/week and >4 consecutive weeks (3,4). The relation between AR and asthma has been known for years (4). AR is a risk factor for developing asthma and can eventually lead to the development of asthma (5). The risk of developing asthma is 3-fold higher in patients with AR compared to

the normal population (4). While asthma symptoms develop in 38% of the patients with AR, nasal symptoms are seen in 78% of patients with asthma (6). The relationship between AR and asthma can be explained by three mechanisms. The first mechanism is known as the nasobronchial reflex, while the second one is characterized by inflammatory cells and mediators entering into the nasal airway by postnasal flow. The third mechanism occurs by inflammatory mediators entering the lungs through the systemic circulation via absorption (6, 7). The proteins activated and

secreted from eosinophils cause damage to bronchial epithelial cells in patients with AR. Moreover, it has been shown that bronchial hyperactivity could occur in patients with AR who have no symptoms of asthma (8). Pulmonary symptoms can be seen in patients with AR without asthma; however, these symptoms can be indicative of asthma risk in patients with AR.

The aim of this study was to investigate the relationship between the distribution of allergens and the frequency of pulmonary symptoms in patients with a prediagnosis of AR and to compare the skin prick test results of the patients with pulmonary symptoms and without pulmonary symptoms.

Table 1. Distribution of interior environment allergens according to gender (* Statistically significant)

Interior environment allergens	Female (%)	Male (%)	p	Total (%)
<i>D. Farinae</i>	23.4	18.8	0.134	22
<i>D. Pteronyssinus</i>	49.4	29.7	0.0001*	43.5
<i>Alternaria</i>	11.1	7.1	0.117	9.9
<i>Aspergillus</i>	5.5	5	0.86	5.4
<i>Cladosporium</i>	7.2	6.3	0.177	6.9
<i>Cockroach</i>	35.3	30	0.162	33.7
<i>Cat hair</i>	7.4	4.2	0.11	6.4
<i>Dog hair</i>	17.2	12.7	0.09	16.2
<i>Barn door fowl</i>	8.7	0.8	0.0001*	6.3

Patients and Methods

Patients that were pre-diagnosed for allergic rhinitis and scheduled for a follow-up visit after a skin prick test performed in the allergy laboratory of Kecioren Training and Research Hospital between January 2008 - December 2011, were included into the study. Age, gender, drugs use, living environment, education levels, and occurrence of nasal, ocular, or pulmonary symptoms were asked of each patient. AR was diagnosed according to the results of a physical examination, nasal endoscopy, and skin prick test exams. The presence of sneezing, runny, stuffy, or itchy nose, serous secretions in the nasal cavity during endoscopic examination, pale nasal mucosa, and presence of concha with edema

(pale or purple) were considered to be allergic symptoms.

Alyostal ST-IR (Stallegenes S.A.France) standard allergen extracts were used for the skin prick test. Antihistamine drugs were stopped 10 days prior to the skin prick test, antidepressant drugs were stopped 20 days prior to the skin prick test and H2-receptor blockers were withdrawn 24 hours before testing. Allergen extracts that were taken in standard doses and placed in Quick test applicators with 8 distinct edges were applied onto the skin after having cleaned the ventral side of a patient's forearm with alcohol. The results were evaluated 15 minutes later. Histamine hydrochloride was used as a positive control and isotonic NaCl was used as a negative control. The validity criterion for the test was deemed acceptable when the positive control was >3 mm and the negative control was <3mm. Skin reaction response to the allergen with an induration of 3 mm or higher in diameter was accepted as a positive reaction (3). Thirty of the most common allergen extracts with negative and positive controls were applied onto the skin of a patient's forearm using a total of 4 applicators for the skin prick test. Two house dust mites, three fungal spores, one insect, three animal epithelia, fifteen pollen and seven food allergens were utilized in the skin prick test.

Table 2. Distribution of exterior environment allergens according to gender (* Statistically significant)

Exterior environment allergens	Female (%)	Male (%)	p	Total (%)
<i>Tree mix 1</i>	46.2	25.6	0.0001*	40
<i>Tree mix 2</i>	23.4	15.4	0.007*	21.1
<i>Cereals mix</i>	36.3	45.5	0.011*	39
<i>Grass pollens</i>	42.4	45.5	0.417	43.3
<i>Wheat pollens</i>	42.6	51.7	0.014*	45.3
<i>Grass mix</i>	24.4	18.1	0.044	22.5
<i>Olea europea</i>	40	24.2	0.0001*	35.2
<i>Populus alba</i>	16.1	14.6	0.611	15.7
<i>Salix caprea</i>	11.1	9.5	0.55	10.6
<i>Pinus sylvestris</i>	13.2	9.3	0.150	12.1
<i>Meadow grass</i>	43	47.3	0.264	44.3
<i>Vernal grass</i>	38.1	41.2	0.405	39
<i>Mugwort</i>	24.1	16.4	0.012*	21.8
<i>Nettle</i>	44.1	20.6	0.0001*	37



The files from a total of 2050 patients were investigated retrospectively. Patients with previously diagnosis of chronic asthma, chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, diabetes mellitus, anemia, heart disorders, autoimmune disorders, depression, anxiety disorders and thyroids disorders were excluded from the study. After screening patients that met the exclusion criteria, 1343 patients were included in the study. The pulmonary symptoms (coughing, shortness of breath, wheezing) of the patients were queried. Patient demographics, clinical symptoms and results of the skin prick test were investigated.

Patients with AR and NAR were compared in terms of pulmonary symptoms. In addition, patients with pulmonary symptoms and without pulmonary symptoms were compared in terms of skin prick test results. Patients with pulmonary symptoms included those with pulmonary symptoms who had at least one of the following: coughing, shortness of breath or wheezing. Statistical analysis was done by using the SPSS program, version 15.0. A one sample Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the suitability of the data to a normal distribution. Independent sample t tests between groups were used for parametric measurements and Wilcoxon and Mann Whitney U tests were used for nonparametric measurements. A p-value < 0.05 was considered statistically significant for these tests.

Results

Of the 1343 patients, skin prick test was negative in the 449 (NAR) and positive in the 894 (AR) of the patients. In the NAR group, 263

(58.6%) of the subjects were female and 186 (41.4%) were male. The group consisting of patients with AR had 628 (72.2%) females and 266 (29.8%) males ($p < 0.05$). There was no significant difference in terms of disease period and age of initial onset of disease between the NAR and AR groups. The mean age of patients in the NAR group was 32.3 ± 11.4 years (range 16-72 years) and 32.2 ± 10.7 years (range 16-69 years) for the patients with AR. The age of initial onset of symptoms was 26.2 ± 12 years (range 7-62 years) in the NAR group and 26 ± 11.4 years (range 1-66 years) in the AR group ($p < 0.05$). The highest frequency of consultation occurred in the month of June for patients with AR (17.4%) and also for the NAR subjects (13.1%). The month with the lowest frequency of consultation was February (5.3%) for patients with AR and April (4.9%) for the NAR group.

A positive skin prick test occurred at a significantly higher frequency in the group with pulmonary symptoms (70.8%) compared to the group without pulmonary symptoms (29.2%) ($p = 0.021$). No significant differences were detected between two groups when the distribution and count of allergens was analyzed. The frequency of coughing and shortness of breath was significantly higher in patients with AR compared to the NAR ($p = 0.01$ and 0.03 , respectively, Figure 1). The mean number for allergen sensitivity was 6.2 ± 4.7 in patients with AR. The ratio of shortness of breath was 48.2% in females and 38.1% in males with AR and the difference was significant ($p < 0.05$). There was no significant difference between the genders in terms of coughing and wheezing symptoms.

Table 3: Periods of pulmonary symptoms throughout year (AR: Allergic rhinitis, NAR: Nonallergic rhinitis, * statistically significant)

Symptom	AR		NAR		p value
	Seasonal	Perennial	Seasonal	Perennial	
Shortness of breath	25.7%	74.3%	14%	86%	0.002*
Coughing	38.4%	61.6%	35.2%	64.8%	0.43
Wheezing	30.5%	69.5%	22.8%	77.2%	0.19



Table 4. The relationship between the pulmonary symptoms (coughing, shortness of breath and wheezing) and the distribution of allergens (AR: Allergic rhinitis, * statistically significant)

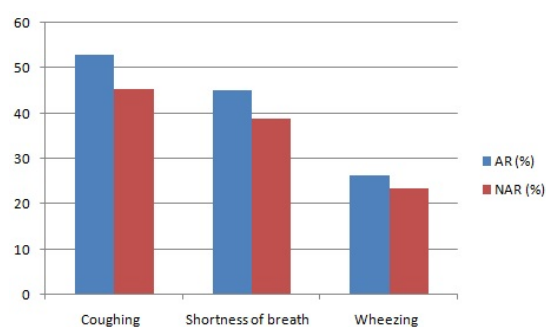
Type of allergen	Pulmonary symptoms		p
	Seasonal AR %	Perennial AR %	
Tree mix 2	31.1	20.2	0.03*
Cereals mix	60.2	29.2	< 0.0001*
Grass pollens	60.2	32.9	< 0.0001*
Populus alba	25.3	12	0.003*
Meadow grass	57	34.9	< 0.0001*
Vernal grass	58	28.9	< 0.0001*
Mugwort	32	15.5	0.001*
Egg white	12.3	3.8	0.011*
Egg yolk	7.4	2.3	0.038*
Wheat	65	33.5	< 0.0001*

Wheat pollen allergy in 405 (45.3%) patients, meadow grass allergy in 396 (44.3%) patients, and D. Pteronyssinus allergy in 389 (43.5%) of the 894 patients with AR was determined. Among the allergens, only D. Pteronyssinus was significant with 49.4% of females and 29.7% of males ($p=0.0001$) being allergic. Distribution of interior and exterior environment allergens according to gender are presented in Table 1 and 2. All patients were questioned about the months when they experienced rhinitis symptoms and classified according to periods of symptoms known as perennial (whole year/ongoing, had symptoms for more than 4 months at a time or all year) and seasonal and is defined as persistent rhinitis when symptoms occur >4 days/week and >4 consecutive weeks (4). The patients were determined to have seasonal AR if they had AR symptoms in the spring for at least 2 consecutive years. The interval of symptoms seen throughout one year is shown in Table 3 and the relationship between pulmonary symptoms and the distribution of allergens is shown in Table 4.

Discussion

It has been determined from our study that among the patients consulted with rhinitis symptoms, 52.9% experienced coughing and 45.2% reported shortness of breath. It was also determined that coughing and shortness of breath were significantly higher in the AR group compared to the control group. The

most frequently allergens were wheat pollens, meadow grass, and D. Pteronyssinus, respectively. The frequency of pulmonary symptoms was higher in the AR group compared to the control group.

**Figure 1.** Incidence of pulmonary symptoms in allergic and non-allergic rhinitis groups (AR: Allergic rhinitis, NAR: nonallergic rhinitis)

It was shown that the most frequent pulmonary symptom was coughing, with a rate of 52.9%, while the second most frequently experienced pulmonary symptom was shortness of breath with a rate of 45.2%. Harmanci et al. had determined that most incidences of pulmonary symptoms involved coughing (89.2%) and shortness of breath (81%) in patients with AR who were consulted to the pulmonary disease outpatient clinic with a positive skin prick test and a diagnosis of asthma and/or rhinitis (9,10). Moreover, Edis et al. had reported in their study that the most frequently reported symptoms were shortness of breath (65.3%) and coughing (63.8%) (6).

Talay et al. determined that the most reported symptom their patients experienced was shortness of breath as well (93%) (11).

Pulmonary symptoms occurred in 70.8% of patients in the AR group, while 29.2% of control group patients had pulmonary symptoms ($p < 0.05$). Progression risk of bronchial hyper-reactivity (BHR) and asthma were increased in patients with AR (8). The pulmonary symptoms seen at higher frequencies in patients with AR compared to controls may be precursors for BHR and asthma (11). In our study, 894 (66.6%) of 1343 patients were found to have a positive skin prick test. In the study published by Eriksson and Holmen, a positive skin prick test was found in 44% of 7009 patients with asthma and rhinitis (12). Edis et al. determined that a positive skin prick test occurred in 59.7% of patients consulted with pulmonary symptoms (6). It was found that the incidence of positive skin prick tests with basic inhaled allergens occurred in 51.9 % of allergic patients in Ankara and around the Ankara region (13). It has been determined that the highest incidence occurred in wheat pollen allergen with 45.3% in the first range, followed by meadow grass allergen with 44.3% in the second range and *D. Pteronyssinus* allergen with 43.5% in the third range of the skin prick test results. The sensitivity responses to mites occurred most frequently (63%) in patients with chronic AR in Hong Kong (14). A study conducted on the presence of mites in house dust in different regions of Turkey showed that the density of house dust mites were higher in shore regions, with a ratio of 46-86%, than the middle of Anatolia (15). One of our studies made in the Kecioren district of Ankara showed that sensitivity to house dust mites was less than tree, grass and meadow pollens (16). It was determined in this study, similar to the previous study, that the sensitivity to mites was much less than pollen. In accordance with climate properties and due to the intensive wheat production and low humidity of our region, wheat and grass pollens are the more common allergens in our study. It was found in a study that the response to *D. Pteronyssinus* was much higher in females than males in a domestic environment. Sonmez et al. showed

that the response to house dust mites was not specific to a certain gender (17). It was found in a study made by Bertelsen et al. that the response to house dust mites was much higher in females compared to males (18). It was thought that the sensitivity was higher in females because female patients mainly work in household environments which cause them to be in contact with house dust mites more than males.

The mean age of the patients with AR was 16-69 years (32.2 ± 10.7) in our study. The allergic rhinitis ratio is usually decreased by age (19). Richard et al. reported significant decreases in the allergic rhinitis ratio at initiation of the disease in people ages 45 or over (20). A significant relationship in our study was found between grain, grass pollens, meadow grass, spring grass, wheat pollens and shortness of breath in patients with AR ($p < 0.0001$). In our study, although coughing symptoms occurred most frequently in patients with AR, a significant relationship between shortness of breath symptoms and pollen was also determined.

In our study, a positive skin prick test occurred at a significantly higher frequency in the group with pulmonary symptoms compared to the group without pulmonary symptoms in patients who presented with rhinitis symptoms. We did not find a relationship between the distribution of allergens and the pulmonary symptoms in patients with allergic rhinitis. We recommend to investigate the relationship of pulmonary symptoms and distribution of allergens in patients with allergic rhinitis in the future studies including bronchial provocation tests and long term follow-up.

References

1. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy*. 2005; 60:350-3.
2. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108 (5 Suppl):S 147-334.



3. Van Hoescke H, Vandeplass G, Acke F, Thas O, De Sutter A, Gevaert P, Van Cauwenberge P, Dhooge I. Dissemination and implementation of the ARIA guidelines for allergic rhinitis in general practice. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;163(2):106-13.
4. Feng S, He Q, Fan Y, Mi J, Guo L, Hong H, Li H. Nasal endoscopic findings and nasal symptoms in patients with asthma: A clinical study from a rhinological perspective. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014 Mar 21. pii: S0301-0546(14)00025-1. doi: 10.1016/j.aller.2013.10.005.
5. Baser S, Ozkurt S, Topuz B, Kiter G, Karabulut H, Akdag B, Evyapan F. Peak expiratory flow monitoring to screen for asthma in patients with allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;7(4):211-5.
6. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 9(2):781-6.
7. Corren J. The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(2):352-6.
8. Kokuludag A, Erdem N, Erdinc M, Terzioğlu E, Sebik F. Nonspecific Bronchial Hyperactivity in Patients with Allergic Rhinitis And its Relationship with Serum Eosinophilic Cationic Protein. *Ege Journal of Medicine*. 2000;39(3):193-8.
9. Topal O, Erbek SS, Erbek S, Cakmak O. Epidemiological characteristics, distribution of allergens, and symptom severity in patients with perennial allergic rhinitis, living in Konya region. *The Turkish Journal of Ear Nose and Throat*. 2008;18(4):227-31.
10. Harmancı E, Us T, Ozdemir N, Akgun Y, Aydınlı A, Mutlu S. The relationship between skin prick tests and serum specific ige which is determined by chemiluminescence method in the diagnosis of respiratory system allergies. *The Turkish Respiratory Journal*. 2000; 2:31-5.
11. Talay F, Kurt B, Tug T. The Comparison of Clinical Characteristics and Pulmonary Functions of Allergic and Non-Allergic Asthma Patients. *Duzce Medical Journal*. 2008;3:15-20.
12. Eriksson NE, Holmen A. Skin prick tests with standardized extracts of inhalant allergens in 7099 adult patients with asthma or rhinitis: cross-sensitizations and relationships to age. sex. month of birth and year of testing. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1996; 6:36-46.
13. Kalpaklıoğlu AF. Cockroach sensitivity in inner-city allergic patients in Turkey. *Turkish Respiratory Journal*. 2001;2:17-20.
14. Yuen AP, Cheung S, Tang KC, Ho WK, Wong BY, Cheung AC, et al. The skin prick test results of 977 patients suffering from chronic rhinitis in Hong Kong. *Hong Kong med J*. 2007;13:131-6.
15. Ciftci İH, Cetinkaya Z, Atambay M, Kiyildi N, Aycañ OM, Daldal N. House dust mite fauna in western Anatolia. Turkey. *Korean J Parasitol*. 2006;44:259-64.
16. Karabulut H, Karadag AS, Acar B, Demir M, Babademez MA, Karasen RM. The evaluation of skin prick test results in Ankara Kecioren area according to Meteorologic and demografik features. *KBB Forum*. 2009; 8(3): 46-54.
17. Sonmez TG, Caliskan S. Prevalence of house dust mite allergy in cases with Atopic disease symptoms in Kocaeli province, Turkey. *Bulletin of Microbiology*. 2009;43:309-12.
18. Bertelsen RJ, Instanes C, Granum B, Lodrup KC, Hetland G, Carlsen KH, et al. Gender differences in indoor allergen exposure and association with current rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2010;40(9):1388-97.
19. Jones N. Allergic rhinitis: etiology, predisposing and risk factors. *Rhinology*. 2004;42: 49-56.
20. Richards S, Thornhill D, Roberts H, Harries U. How many people think they have high fever and what they do about it. *Br J Gen Pract*. 1992; 42:284-6.



The relationship between the GRACE risk score and the severity of coronary artery disease in patients with non-ST elevated acute coronary syndrome

ST elevasyonu olmayan akut koroner sendrom hastalarında koroner arter hastalığı yaygınlığı ile GRACE risk skoru arasındaki ilişki

Adem Bekler¹, Gökhan Erbağ², Hacer Şen², Muhammed Turgut³, Alper Özkan³, Ali Ümit Yener³, Tolga Kurt³, Emine Gazi³

¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

²Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale

³Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Çanakkale

Özet

Amaç: Akut koroner olayların global kaydı (GRACE) risk skorunun koroner arter hastalığı (KAH) hastalarındaki prognostik değeri daha önce gösterilmiştir. Biz burada ST elevasyonu olmayan akut koroner sendrom hastalarında (STEO-AKS), KAH varlığı ve yaygınlığı öngörüsünde GRACE risk skoru (GRS) ile Gensini skorunun (GS) karşılaştırılmasını amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya toplam 154 STEO-AKS hastası alındı. GRS ile ilgili skorlar başvurudaki spesifik değişkenlerle hesaplandı. KAH yaygınlığı GS ile değerlendirildi ve Hastalar GRS'ye göre düşük (GRS140) olarak 3 gruba ayrıldı. GRS ve GS arasındaki ilişki için spearman korelasyon analizi uygulandı.

Bulgular: Tüm hastalarda düşük, orta ve yüksek risk gruplarında ortalama yaş ($p < 0.001$), kalp hızı ($p = 0.004$), GS ($p < 0.001$), anlamlı farklıydı. Hemoglobin ve lenfosit düzeyleri düşük risk grubunda, orta ve yüksek risk grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti ve yüksek duyarlılıklı troponin-T düzeyleri yüksek risk grubunda düşük ve orta risk grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı yüksekti (sırasıyla, $p = 0.022$, $p = 0.020$, $p = 0.036$). Korelasyon analizinde, GRS ile GS arasında pozitif anlamlı korelasyon vardı ($r = 0.353$, $p < 0.001$).

Sonuç: STEO-AKS hastalarında KAH ciddiyetini öngörmek için yüksek GRS yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, Gensini skoru, GRACE risk skoru.

Abstract

Objective: The prognostic value of the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score has been reported in patients with coronary artery diseases (CAD). We aimed to compare the GRACE risk score (GRS) with the Gensini score (GS) in predicting the extent and severity of CAD in patients with non-ST elevated acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS).

Method: A total of 154 patients with NSTEMI-ACS were included in the study. The GRS relevant scores on the indices were calculated on admission using specified variables. The severity of the CAD was evaluated using the GS. The patients were divided into low (GRS140) risk groups according to based on the GRS. A spearman correlation analysis was used for the relation between GRS and GS.

Results: There were significantly difference, the mean age ($p < 0.001$), heart rate ($p = 0.004$), and GS ($p < 0.001$), in all patients between the low, intermediate and high risk groups. Hemoglobin and lymphocyte levels were significantly higher in the low risk group compared to the intermediate and high risk groups, and high sensitive troponin-T levels were significantly higher in the high risk group compared to the low and intermediate risk groups ($p = 0.022$, $p = 0.020$, $p = 0.036$, respectively). In correlation analysis, there were a positive significant correlation between the GRS and the GS ($r = 0.353$, $p < 0.001$).

Conclusion: The high GRS may be helpful for the predicting the severity of the CAD in patients with NSTEMI-ACS.

Keywords: Acute coronary syndrome, Gensini score, GRACE risk score.

Introduction

Despite significant advances in cardiovascular medicine in recent years, acute coronary syndrome (ACS) is still among the leading causes of mortality and morbidity in developed and developing countries. ACS, generally, covers the clinical spectrum of unstable angina, non-ST elevation myocardial infarction and ST elevation myocardial infarction. The risk assessment in patients with ACS and having an idea about short-and long-term mortality of

patients have been important area of study for those interested in cardiovascular medicine, and some risk classification systems and scoring systems have been developed in order to determine high risk patients, and nowadays these systems have been used quite often (1-4). One of these scoring systems is GRACE risk score (GRS). GRS was tested to predict early and late mortality previously, and its validity has been shown by numerous studies.

Determination of the presence and the prevalence of CAD in patients with ACS provides important clues for risk stratification of ACS. Therefore, detection or prediction the patients with multivessel disease and complex lesions with diagnostic tools such as coronary angiography which is an invasive procedure, is important. For this purpose, scoring systems such as Gensini (5) and SYNTAX (6) those detect the presence and severity of CAD and also capable of predicting short and long-term mortality were developed and have been used frequently in clinical practice. Our study aimed to predict the presence and severity of CAD in patients with ACS with the help the GRS obtained from some clinical, electrocardiographic and laboratory parameters of patients on admission to the emergency room. In this study, we wanted to show the relationship between GRS and Gensini score (GS) which is an objective scoring system.

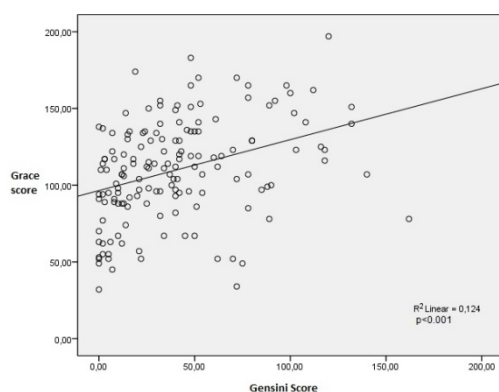


Figure 1. The relationship between the GRACE risk score and Gensini score in patients with non-ST elevated acute coronary syndrome.

Materials and Methods

Patients with ACS who were admitted to the coronary care unit of our institution between May 2012 and July 2013 were retrospectively evaluated in this study. Patients with history of coronary artery bypass surgery, whose have missing data for calculated the GRS, and whose an systolic blood pressure (SBP) of more than 180 mm Hg or diastolic blood pressure (DBP) of more than 110 mm Hg were excluded from the study. Therefore, a total of 154 patients diagnosed with NSTEMI-ACS were included in the

analysis. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of our hospital.

Table 1: The characteristics of all patients.

Parameters	All patients (n = 154)
Age, years	63.5 (19-85)
Heart rate, bpm	72 (51-132)
Creatinine, mg/dL	0.76 (0.46-1.62)
Blood urea nitrogen, mg/dL	11 (5-21)
Systolic blood pressure, mmHg	125 (100-175)
Diastolic blood pressure, mmHg	80 (60-110)
Body mass index, kg/m ²	23 (18.3-37.5)
Ejection fraction, (%)	50 (30-70)
Gender, Female, % (n)	26 (40)
Current smoker, % (n)	31.2 (48)
GRACE score	109.9±32.8
Gensini score	33.5 (0-162)
Diabetes mellitus, % (n)	33.8 (52)
Hypertension, % (n)	42.9 (66)
Culprit lesion, % (n)	
Left anterior descending	40.3 (62)
Circumflex	40.3 (62)
Right coronary artery	19.4 (30)
Glucose (mg/dL)	118 (78-454)
Low-density lipoprotein, mg/dL	126.9±35.9
High-density lipoprotein, mg/dL	40 (4-98)
Triglyceride, mg/dL	120 (42-374)
Hemoglobin, g/dL	13.6 (7.3-19)
Neutrophil, (103/mm ³)	6.8 (2.3-18.1)
Lymphocyte, (103/mm ³)	2.7 (0.6-18)
Neutrophil-lymphocyte ratio	2.1 (0.6-12.4)

Table 2: The baseline characteristics and laboratory findings of patients according to GRACE risk score with low, intermediate and high risk groups.

Variable	Low risk (1-108) n = 72	Intermediate risk (109-140) n = 55	High risk (>140) n = 27	P value
Age, years	53 (19-79) _{a,b}	69 (53-85) _{b,c}	73 (50-85) _{a,c}	<0.001
Heart rate, bpm	68 (51-102) _{a,b}	75 (53-132) _{b,c}	79 (51-117) _{a,c}	0.004
Creatinine, mg/dL	0.75 (0.46-1.62)	0.79 (0.47-1.62)	0.85 (0.62-1.23)	0.188
BUN, mg/dL	11 (5-21)	11 (5-21)	12 (5-21)	0.852
Systolic BP, mmHg	125 (100-175)	122 (100-175)	150 (105-175)	0.521
Diastolic BP, mmHg	80 (60-110)	80 (65-110)	95 (65-110)	0.278
Body mass index, kg/m ²	22.8 (19.4-35.5)	23 (18.3-37.2)	23.8 (18-37.5)	0.749
Left ventricle EF, %	45 (30-70)	50 (30-70)	50 (30-70)	0.641
Gender, Female, % (n)	18.1 (13)	29.1 (16)	40.7 (11)	0.058
Smoking, % (n)	29.2 (21)	29.1 (16)	40.7 (11)	0.497
GRACE score	81.9±20.4 _{a,b}	123.2±9.2 _{b,c}	157.3±13.2 _{a,c}	<0.001
Gensini score	21 (0-162) _{a,b}	33 (0-132) _{b,c}	53 (14-132) _{a,c}	<0.001
Diabetes mellitus, % (n)	29.2 (21)	36.4 (20)	40.7 (11)	0.488
Hypertension, % (n)	44.4 (32)	38.2 (21)	48.1 (13)	0.646
Culprit lesion, % (n)				
LAD	36.1 (26)	43.6 (24)	44.4 (12)	0.615
Cx	47.2 (34)	34.5 (19)	33.3 (9)	0.255
RCA	16.7 (12)	21.9 (12)	22.3 (6)	0.689
Glucose, mg/dL	117 (78-454)	117 (78-447)	132 (83-449)	0.461
LDL, mg/dL	128.5±34.6	124.7±33.3	126.7±44.5	0.841
HDL, mg/dL	40.5 (4-98)	40 (28-78)	41 (25-68)	0.391
Triglyceride, mg/dL	125.5 (42-374)	120 (50-268)	120 (66-367)	0.416
Hemoglobin, g/dL	13.8 (9.3-17) _{a,b}	13.3 (8.6-19) _b	13.2 (7.3-16.1) _a	0.022
Neutrophil, 10 ³ /mm ³	7.3 (2.9-18.1)	6.1 (2.3-18)	7.6 (3.2-11.1)	0.448
Lymphocyte, 10 ³ /mm ³	3 (0.7-18) _a	2.8 (0.8-12) _c	1.9 (0.6-13.5) _{a,c}	0.020
NLR	2 (0.6-12.4)	1.9 (0.8-8.8)	2.5 (0.8-12.4)	0.051
Hs-TnT, ng/L	70.8 (3-6102) _a	88.6 (3-1636) _c	231 (8-6000) _{a,c}	0.036

Abbreviations: : a; p <0.05 between the low and high risk groups, b; p <0.05 between the low and intermediate risk groups, c; p <0.05 between the intermediate and high risk groups, BP; blood pressure, bpm; beat per minute, BUN; blood urea nitrogen, Cx, circumflex; EF; ejection fraction, HDL; high density lipoprotein, Hs-TnT; high sensitive troponin-T, LAD; left anterior descending, LDL; low density lipoprotein, NLR; neutrophil-lymphocyte ratio, RCA; right coronary artery.

The patients were divided into low (GRS <109, n = 72), intermediate (GRS 109-140, n = 55), and high (GRS >140, n = 27) risk groups according to based on the GRS. The GRS was calculated on admission using specified variables. The hemogram parameters and other biochemical measurements were

determined using standard biochemical techniques, with the Beckman Coulter LH 780 (Beckman Coulter Ireland Inc. Mervue, Galway, Ireland) device in the hematology laboratory of our institution. Transthoracic echocardiography was performed on each patient immediately in the coronary care unit.



Simpson's method was used to assess the left ventricular ejection fraction (LVEF), as recommended by the American Society of Echocardiography (7).

The diagnosis of NSTEMI-ACS was based on the criteria of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/World Heart Federation Task definition (8). NSTEMI-ACS was diagnosed according to the following criteria: typical chest pain and/or electrocardiographic changes without new ST elevation indicating myocardial ischemia with negative or elevated cardiac enzymes. Typical chest pain was evaluated as follows: more than 20 minutes (min) in duration, new-onset angina, and an increase in its frequency and duration or severity. Demographic information, cardiovascular history, and risk factors, i.e., smoking, hypertension (HT), and diabetes mellitus (DM) were obtained from the patients' medical records. Patients who had been treated with antihypertensive drugs or those whose baseline blood pressure exceeded 140/90 mmHg were diagnosed with HT (9). Patients with DM were defined as being prediagnosed, and/or being antidiabetic medications or newly diagnosed if fasting plasma glucose was ≥ 126 mg/dL or blood glucose was ≥ 200 mg/dL at any time (10). For each patient, GRS was calculated by using specific variables (age, heart rate, SBP, creatinine, Killip class, cardiac arrest at admission, elevated cardiac markers and ST-segment deviation) collected at admission.

Angiographic data of the patients were obtained from catheter laboratory records and were evaluated by using this data. Coronary angiography was performed to all patients by femoral approach using the standard Judkin's technique. 6F diagnostic catheter and Iopromide, as a contrast agent (Ultravist-370, Bayer Schering Pharma, Germany) was used in all subjects. Diameter stenosis calculated as $\geq 70\%$ with quantitative angiography was accepted as significant. GS was used to define the angiographic characteristics of the coronary atherosclerotic lesion (5). GS equals the sum of all segment scores (each segment score equals segment weighting factor

multiplied by a severity score), as previously described. Segment weighting factors are between 0.5 and 5.0. Severity scores reflecting the specific percentage luminal diameter reduction of the coronary artery segment are 32, 16, 8, 4, 2 and 1 respectively for 100%, 99%, 90%, 75%, 50%, and 25%.

All statistical studies were carried out with the SPSS program (version 17.0, SPSS, Chicago, Illinois). Quantitative variables were expressed as the mean value \pm standard deviation and qualitative variables were expressed as percentages (%). A comparison of parametric values between the groups was performed using the One-way Anova and Tukey test for post-hoc analysis. Categorical variables were compared by the likelihood ratio chi-square test. Spearman correlation analysis was used for determinate association between GRS and GS. P value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 154 patients [40 females (26%), mean age 63.5 (19-85) years] were enrolled in this study. The mean GRS was 109.9 ± 32.8 and GS was 33.5 (0-162). Table 1 demonstrates the characteristics of all patients.

There were no statistically differences regarding DM, HT, culprit lesion, smoking, gender, body mass index, LVEF, blood urea nitrogen, creatinine, lipid parameters, and glucose and neutrophil levels between the risk groups. There were significant difference, the mean age (53, 69, 73, $p < 0.001$), heart rate (68, 75, 79, $p = 0.004$), and GS (21, 33, 53, $p < 0.001$), in all patients between the low, intermediate and high risk groups. Hemoglobin (13.8 vs. 13.3, 13.2, $p = 0.022$) and lymphocyte (3 vs. 2.8, 1.9, $p = 0.020$) levels were significantly higher in the low risk group compared to the intermediate and high risk groups, and high sensitive troponin-T (hs-TnT) (231 vs. 70.8, 88.6, $p = 0.036$) levels were significantly higher in the high risk group compared to the low and intermediate risk groups. Table 2 demonstrates the baseline characteristics and laboratory findings of patients according to GRS with low, intermediate and high risk groups.



In correlation analysis, there were a positive significant correlation between the GRS and the GS ($r = 0.353$, $p < 0.001$). The relationship between the GRS and GS in patients with NSTEMI-ACS demonstrated in Figure 1.

Discussion

Our study results demonstrate that high GRS is positively significant correlated with severity of CAD by assessing GS in patients with NSTEMI-ACS. Furthermore, hs-TnT, one of the laboratory parameters that predicts the extent and severity of coronary disease (11,12), was significantly higher in high GRS group in patients with NSTEMI-ACS.

Because, GRACE scoring has been shown to be predictor of major adverse cardiac events in patients with ACS (13), it is frequently used in clinical practice. GRS includes variety of clinical, laboratory and electrocardiographic parameters. Because the angiographic findings are not in these parameters, scoring systems those predict the prevalence and severity of CAD such as GS began to be used in the clinic to contribute the risk stratification (14).

When we scanned the literature about the subject of our study, we saw many studies showing that besides many of the known factors such as age, gender, creatinine levels, diabetes mellitus and hypertension, other parameters are also effective in predicting prevalence and severity of CAD, have been published. For example, in patients with diabetes mellitus and impaired fasting glucose, after 9-15 months follow-up, abnormal glucose metabolism has been shown to be related with extent and severity of CAD calculated by Gensini and SYNTAX score (15). In another study done in 605 patients and published recently by Bai et al., it was shown that abnormal thyroid metabolism is associated with the severity of CAD (16). We compared our study with the first and only study examined the relationship between GRS and GS in patients with NSTEMI-ACS done by Cakar et al. (17) recently, and although we detected some differences, the results of his study were consistent with the results of our study. In the first study, DM, HT and EF values

were different significantly between the GRACE risk groups. In our study, these values were different between the groups, but did not reach the level of statistical significance. This situation can be explained by the small number of patient population of our study compared to the first study.

As a result, besides GRS can predict the short and long-term mortality, we think that because it is easy, cheap and convenient, it may help to predict the prevalence and severity of CAD in patients with NSTEMI-ACS on admission to the emergency room.

Our study has some limitations. First, this was a retrospective study based on a relatively small number of patients and the study population was from a single center. Second, because of the retrospective nature of our study, intravascular ultrasonography was not used.

References

1. Simoons ML, GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein 2b/3a receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: The GUSTO 4-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915–1924.
2. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, Akkerhuis KM, Harrington RA, Deckers JW, Armstrong PW, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000; 101: 2557-2567.
3. Sabatine MS, Antman EM. The thrombolysis in myocardial infarction risk score in unstable angina pectoris/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 89S–95S.
4. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005; 26: 865–872.



5. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 1983; 51: 606.
6. Sinning C, Lillpopp L, Appelbaum S, Ojeda F, Zeller T, Schnabel R, Lubos E, Jagodzinski A, Keller T, Munzel T, Bickel C, Blankenberg S. Angiographic score assessment improves cardiovascular risk prediction: the clinical value of SYNTAX and Gensini application. *Clin Res Cardiol*, 2013; 102: 495-503.
7. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 2: 79–108.
8. Thygesen K, Alpert J S, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the redefinition of myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525–2538.
9. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, LeFevre ML, MacKenzie TD, Ogedegbe O, Smith SC Jr1, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507-520.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34: 62-69.
11. Ndrepepa G, Braun S, Schulz S, Mehilli J, Schömig A, Kastrati A. High sensitivity troponin T level and angiographic severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2011; 108: 639–643.
12. Gravning J, Smedsrud MK, Omland T, Eek C, Skulstad H, Aaberge L, Bendz B, Kjekshus J, Mørkrid L, Edvardsen T. Sensitive troponin assays and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome: prediction of significant coronary lesions and long-term prognosis. *Am Heart J*, 2013; 165: 716–724.
13. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global registry of acute coronary events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2007; 153: 29-35.
14. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Eurointervention* 2005; 1: 219–227.
15. Wang H, Tang Z, Li X, Hu B, Feng B. Angiographic evaluation of glucose metabolic status on coronary artery lesions in patients with coronary artery disease. 2014 Jul 1. doi: 10.1111/1753-0407.12188. [Epub ahead of print].
16. Bai MF, Gao CY, Yang CK, Wang XP, Liu J, Qi DT, Zhang Y, Hao PY, Li MW. Effects of thyroid dysfunction on the severity of coronary artery lesions and its prognosis. *J Cardiol*. 2014 Jun 17. pii: S0914-5087(14)00104-X. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.03.009. [Epub ahead of print].
17. Cakar MA, Sahinkus S, Aydin E, Vatan MB, Keser N, Akdemir R, Gündüz H. Relation between the GRACE score and severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome. *J Cardiol*. 2014; 63: 24-28.



Kala-azarlı çocuk hastalarda lipozomal amfoterisin B ile tedavi deneyimi

Treatment experience with liposomal amphotericin B in pediatric patients with kala-azar

Can Acıpayam¹, Gülnaz Çulha², Ali Altunay³, Fazilet Akoğlu³, Alkan Yeral³, Burcu Gülkan²

¹ Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş

² Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Parazitoloji Ana Bilim Dalı, Hatay

³ Mustafa Kemal Üniversitesi, Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi, Pediatri Ana Bilim Dalı, Hatay

Özet

Amaç: Kala-azar retikuloendotelial sistemin multisistemik enfeksiyonudur. Uzamış ateş, pansitopeni, hepatosplenomegali ve hipergamaglobulinemi ile karakterizedir. Kala-azar'da konvansiyonel tedavi pentavalan antimon bileşikleridir. Tedavide antimon içeren ilaçlara karşı direnç gelişmesi ve antimon bileşiklerinin yan etkileri nedeniyle lipozomal amfoterisin B kullanımı gündeme gelmiştir. Çalışmamızda kala-azarlı çocuk hastaların tedavisinde 6 aylık lipozomal amfoterisin B tedavisi deneyimlerimizi sunmayı amaçladık.

Yöntem: Ocak 2014-Haziran 2014 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde tanı alan 6 visseral leishmaniasisli olgu retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalar lipozomal amfoterisin B (AmBisome®) ile tedavi edildi.

Bulgular: Tüm hastalara kemik iliği aspirasyonu yapıldı ve tümünde Leishmania amastigotları görüldü. Olguların hepsinde ateş, hepatomegali ve splenomegali vardı. En sık hematolojik bulgu anemi (%100) ve nötropeni (%100) idi. Olguların beşinde hipergamaglobulinemi saptandı. Bir olguda visseral leishmaniasise sekonder ciddi Hemofagositik lenfositosis (HLH) saptandı. Uygun antileishmaniyal ve HLH 2004 protokolü tedavilerine rağmen hasta acinetobacter sepsisemi nedeniyle hastaneye yatışının 19. gününde eksitus oldu. Beş hastada kür sağlandı.

Sonuç: Uzamış ateş, hepatosplenomegali ve sitopeni ile başvuran hastalarda kala-azar da ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Türkiye'deki çocukluk çağı visseral leishmaniasis tedavisinde lipozomal amfoterisin B etkili bir tedavi gibi görünmektedir.

Abstract

Objective: Kala-azar is a multisystem infection of the reticuloendothelial system. It is characterized by prolonged fever, hepatosplenomegaly, pancytopenia, and hypergammaglobulinemia. The conventional treatment of kala-azar consists of pentavalent antimony compounds. Because of the resistance to drugs, including antimony and the side effects of antimony compounds, liposomal amphotericin B therapy is now being used. In our study, we aimed to present our 6 months of experience about treatment with liposomal amphotericin B of pediatric patients with kala-azar.

Method: In this study, 6 consecutive cases of visceral leishmaniasis admitted to Mustafa Kemal University Medical Faculty Hospital between January 2014 and June 2014 were analyzed retrospectively. All patients with kala-azar were treated with liposomal amphotericin B (AmBisome®).

Results: Bone marrow aspirate was obtained in all cases and Leishmania amastigotes were detected in all of them. Fever, hepatomegaly and splenomegaly were present in all cases. Anemia (100%) and neutropenia (100%) were the most frequent hematological finding. Hypergammaglobulinemia was noted in 5 cases. Severe Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) secondary to visceral leishmaniasis revealed in 1 patient. Despite initiating appropriate antileishmanial and HLH 2004 protocol treatments, She died after 19 days of hospitalization due to acinetobacter septicemia. In 5 patients were finally cured.

Conclusion: Kala-azar should be suspected in the differential diagnosis with prolonged fever, marked splenomegaly hepatomegaly, and cytopenia. Liposomal amphotericin B seems to be the effective therapy in the treatment of pediatric visceral leishmaniasis in Turkey.

Anahtar Kelimeler: Kala-azar, lipozomal amfoterisin B.

Keywords: Kala-azar, Liposomal amphotericin B.

Giriş

Visseral leishmaniasis retikuloendotelial sistemi tutan yaygın bir enfeksiyon hastalığıdır (1). Visseral leishmaniasis kemirgen ve köpekler tarafından taşınan ve kum sineğinin ısırması ile insana bulaşan bir zoonozdur (2). Etkeni Leishmania Donovanii, Leishmania Chagasi, ve Leishmania Infantum'dur. Ülkemizde nadiren görülür. Bu nedenle ayırıcı tanıda en son düşünülen seçeneklerden birisidir. Uygun

tedavi edilmediğinde, kronik progresif hastalık ölüme yol açar (3). Hastaların %80'i beş yaş altındadır. Visseral leishmaniasisli hastalar kronik ateş, splenomegali ve pansitopeni ile başvurur. Kilo kaybı yaygındır ve hastalar pansitopeninin sekeli (kanama, şiddetli anemi ve araya giren enfeksiyonlar) ile başvurabilirler (3).



Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	1.olgu	2.olgu	3.olgu	4.olgu	5.olgu	6.olgu*
Yaş (ay)	48	51	48	28	51	18
Cinsiyet	kız	kız	erkek	erkek	erkek	kız
Başvuru şikayetleri						
Ateş	+	+	+	+	+	+
Karında şişlik	+	+	+	-	+	-
Solukluk	+	+	-	-	-	+
Tanı						
Kemik iliği	+	+	+	+	+	+
3N besiyerinde üreme	+	+	-	+	-	-
Eşlik eden hastalık	Yok	Yok	Pnömoni	Yok	Pnömoni	HLH

HLH: hemofagositik lenfositosis. * Eksitus olan olgu.

Tedavide beş değerlikli antimon bileşikleri ve lipozomal amfoterisin B kullanılmaktadır. Tedavide antimon içeren ilaçlara karşı direnç gelişmesi ve antimon bileşiklerinin yan etkileri nedeniyle amfoterisin B kullanımı gündeme gelmiştir. Amfoterisin B'nin etki mekanizması; Leishmania amastigotları ile enfekte olan makrofajlar tarafından dolaşımdan ilaç partiküllerinin fagosite edilmesidir (1). Beş değerlikli antimon bileşikleri ve pentamidine dirençli leishmania tedavisinde lipozomal amfoterisin B ilk kez Davidson ve ark. (4) tarafından kullanılmıştır. Avrupa'da kala-azar tedavisinde ilk seçenek lipozomal amfoterisin B dir. Güncel tedavi rejimi olarak lipozomal amfoterisin B ile total 20 mg / kg/doz (4 mg/kg/gün 1., 2., 3., 5. ve 10. günlerde) ile % 95 iyileşme oranı sağlanmıştır (5). Davidson ve ark. (6) tarafından aynı zamanda lipozomal amfoterisin B'nin 3 mg/kg/gün 10 günlük (30 mg/kg total doz) tedavi rejiminin Avrupalı hastalarda %100 etkin olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada uzamış ateş, hepatosplenomegali ve sitopeni ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda kala-azarı da dikkate almak ve lipozomal amfoterisin B ile tedavi edilen altı vakanın sonuçlarının literatür eşliğinde irdelenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod

Ocak 2014-Haziran 2014 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Hematolojisi ve Onkolojisi kliniğine başvuran hastalardan kala-azar tanısı

alan 6 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların demografik (yaş, cinsiyet), klinik (semptomlar ve fizik muayene) ve laboratuvar bulguları kaydedilmiş, tam kan sayımı (Hemoglobin (Hgb), beyaz küre, trombosit), kan biyokimyası (total protein, albümin), karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT), ferritin, PT, PTT ve immunoglobulin G sonuçları hastane kayıtları incelenerek değerlendirilmiştir. Hemofagositik lenfositosis (HLH) gelişen olgulardan fibrinojen ve trigliserit testleride istenmiştir. Tüm olgulara kemik iliği aspirasyonu yapılmış ve aynı anda kemik iliğinden alınan örnekler Novy-McNeal-Nicolle (NNN) vasatına ekilmiştir. Kemik iliği örnekleri Wright-Giemsa ile boyandıktan sonra Pediatrik Hematoloji Onkoloji ve Parazitoloji Bölümlerince değerlendirilmiştir. Normal değerler; PT; 11-15 sn, PTT; 24-35 sn fibrinojen; 150-400 mg/dl, ferritin; 11-306,8 ng/ml, trigliserit; 0-150 mg/dL, IgG; 7-16 g/L olarak alındı. Hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile kala-azar tanısı alan hastalara lipozomal amfoterisin B (AmBisome®) 3 mg/kg/gün tek doz 1-5, 10, 21 ve 28.günlerde toplam 24 mg/kg IV verildi. HLH saptanan hastaya lipozomal amfoterisin B (AmBisome®) günde 3 mg/kg dozunda 10 gün (toplam 30 mg/kg) verildi. Hastaların tedaviye cevapları tedavinin birinci, beşinci ve onuncu gününde fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile değerlendirildi.

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 15 kullanılarak yapıldı. Değerler, ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak verildi.



Tablo 2. Viseral leishmaniasisli hastaların hematolojik ve biyokimyasal özellikleri.

Olgu	Lökosit sayısı (mm ³)	Nötrofil sayısı (mm ³)	Hgb (g/dl)	Trombosit sayısı (mm ³ de)	PT (sn)	PTT (sn)	AST (U/L)	ALT (U/L)	CRP (mg/L)	IgG (g/L)	Protein (g/dL)	Albumin (g/dL)
1	4020	1250	6.4	150000	13.9	31.1	23	7	48	21.6	7.8	3.6
2	2800	800	5.7	164000	14.2	31.6	51	8	68	29.2	9.2	2.5
3	4390	870	7.1	86000	13.7	26.1	33	17	78	7.9	6.3	3.8
4	5840	880	7.2	78000	15.2	39.7	40	14	22	22.9	8.9	2.6
5	2140	570	7.6	105000	16.1	39.7	46	11	28	42.9	9.7	1.9
6*	3520	980	5.3	28000	20.1	54.2	398	55	142	19.2	5.8	2.7

Hgb: hemoglobin, PT: Protrombin Zamanı, PTT: Parsiyel Protrombin zamanı, CRP: C-reaktif protein, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, IgG: immunoglobulin G. * Eksitus olan olgu.

Bulgular

Bu çalışmaya dahil edilen 6 kala-azarlı hastanın 3'ü erkek, 3'ü kız, ortalama yaş 40,7±14,1 ay (aralığı: 18-51 ay) ve hastalık şikayetlerinin başlama süresi 10,7±5,8 gün (5-20 gün) idi. Hastaların 2'si Hatay Altınözü ilçesi ve 4'ü Suriye'den gelmişlerdir. Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiş olup, en sık görülen semptomlar, ateş (%100), karın şişliği (%66,7), ve solukluktur (%50). Hastaların karaciğer alt kenarı kosta sınırını midklaviküler hattın ortalama 5,3 cm (3-9 cm) ve dalak ortalama 7,2 cm (5-9 cm) geçmekte idi. Hemogram değerleri incelendiğinde, tek veya tüm serilerde sitopeni olduğu gözlemlendi. Hastaların Gruber-Widal, Brusella aglütinasyon testleri, monotest, Epstein Barr Virus (EBV) Viral Capsid Antijen (VCA), TORCH grubu antikorlar ve hepatit markerleri negatif idi. Hastalara ait laboratuvar değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların ortalama beyaz küre sayısı 3785±1295/mm³, nötrofil sayısı 892±223/mm³, ortalama Hgb değeri 6,5±0,9 g/dl, ortalama trombosit sayısı 101833±49929/mm³ ve ortalama immüno-globulin G değeri 23,9±11,6 g/L idi. Tüm hastaların kemik iliği aspirasyonlarının ışık mikroskopi ile incelemesi sonucunda; normal kemik iliği hücrelerinin yanı sıra makrofaj sayısında artma, makrofajlar dışında ve içinde amastozigot formunda leishmania parazitleri olduğu görüldü (Şekil 1a, Şekil 1b). Buna karşılık, 6 hastanın sadece 3'ünde Novy-

McNeal-Nicolle (NNN) vasatına ekilen kemik iliği kültüründe üreme olmuştur (Şekil 1c). Hastalara uygulanan tedavi yaklaşımları incelendiğinde, tek başına lipozomal amfoterisin B tedavisi ile 6 hastanın 5'inde (%83,3) şifa sağlanmıştır. Tedavinin birinci, beşinci ve onuncu gününde fizik muayene ve laboratuvar bulguları değerlendirme sonuçları Tablo 3'de sunulmuştur. Hastaların beşine 28. günde kontrol kemik iliği yapıldı, sadece olgu 1 (1-2 adet amastigot) dışında tüm hastaların kemik iliği aspirasyonu normal olarak değerlendirildi. Beş hastada tedavi 28. gün ek liposomal amfoterisin B (3 mg/kg/doz) verilerek sonlandırılmıştır. Klinik ve laboratuvar olarak şifa sağlanan hastalarda takip süresince relaps görülmedi. Eksitus olan 18 aylık kız olgu yüksek ateş, hepatosplenomegali ve pansitopeni nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastada organomegali (hepatosplenomegali), pansitopeni, hipertrigliseridemi (588 mg/dL), hiperferritinemi (75050 ng/ml) ve hipofibrinojenemi (100 mg/dl) saptandı. Hastanın kemik iliği aspirasyonunda leishmania amastigotları ve hemofagositoz görüldü (Resim 1d). Hasta hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile visseral leishmaniasis ile birlikte hemofagositik sendrom tanısı aldı. Başlangıç lipozomal amfoterisin B (3 mg/kg/gün, 10 gün) tedavisine rağmen hastanın kliniğinde kötüleşme görüldü. Hastaya ciddi HLH bulguları ön planda olduğu için lipozomal amfoterisin B tedavisinin 6. günü HLH 2004 protokolü (tek doz 0,5 g/kg intravenöz immüno-globulin (IVIg),

kortikosteroid, tek doz etoposid ve 2 gün siklosporin) başlandı. Hastanın orgonomegalisinde hastaneye yatışının 10. gününde antileishmaniyal ve HLH tedavileri ile belirgin gerileme oldu (Tablo 3). Hasta sekonder bakteriyel enfeksiyon (acinetobacter sepsisi) sonucu hastaneye yatışının 19. günü eksitus oldu.

Tartışma

Ülkemizde Ege, Akdeniz ve İç Anadolu bölgesindeki illerde viseral leishmaniasisin endemik olduğu bilinmektedir (2). Çocuklarda visseral leishmaniasisde ilerleyici splenomegali, hepatomegali, anemi, kilo kaybı, solukluk ve intermitan uzamış ateş görülür. Şüpheli durumlarda tanı genellikle kemik iliği aspirasyonu ve kemik iliği kültürü ile konur (2, 7, 8). Fizik muayenede, en belirgin bulgu ileri boyutlara ulaşabilen dalak büyüklüğüdür. Hepatomegali ve daha az sıklıkla lenfadenopati görülebilir (9). Hastalığın tanısında laboratuvar incelemeler önemli bir yer tutmaktadır. Anemi, lökopeni, trombositopeni ve hipergamaglobulineminin varlığı tanısız açıdan büyük değer taşır (2, 7, 9).

Kliniğimize 6 aylık sürede 6 kala-azarlı olgu başvurdu. Olgularımızda yüksek ateş, hepatosplenomegali ve solukluk mevcuttu. Hastalarımızda anemi (%100), lökopeni (lökopeni %50, nötrofeni %100), trombositopeni (%50) ve hipergama-globulinemi (%83,3) saptadık. Tanıya kemik iliği aspirasyonunda amastigotları görerek ve kültürde üreterek ulaştık. Hastaları ölüme götüren en önemli komplikasyonlar kanamalar ve bakteriyel süperenfeksiyonlardır (pnömoni, tüberküloz, dizanteri, septisemi) (9,10). Kadivar ve ark. (10) visseral leishmaniasisli 54 hastanın % 41'inde bakteriyel enfeksiyonlar bildirmişlerdir. İzlediğimiz olguların birinde bakteriyel süperenfeksiyona rastlandı ve visseral leishmaniasis ilişkili HLH'li olgumuz bakteriyel süperenfeksiyondan eksitus oldu.

Visseral leishmaniasisin standart tedavisi beş değerlikli antimon bileşikler (Pentostam™) ve meglumin antimonat (Glucantim®) dir. Beş değerlikli antimon bileşikler % 90 etkili olmasına karşın bazı dezavantajları vardır.

Hastanın en az 28 gün günlük enjeksiyon almak için hastanede yatması gerekmektedir. Antimon bileşiklerinin hafif ve orta yan etkileri atralji, miyalji, kimyasal pankreatit, hepatit, gastrointestinal semptomlar ve elektrokardiyogramda olası T-dalga değişiklikleridir (11). Liposomal amphotericin B'nin visseral leishmaniasis sağaltımında en az beş değerlikli antimon bileşikler kadar etkili olduğu ve onlardan daha az toksik olduğu bildirilmiştir (12). Apa ve ark. (13) visseral leishmanialı 17 vakada beş değerlikli antimon bileşikler ile liposomal amphotericin B tedavisinin etkinliğini karşılaştırmışlar ve liposomal amphotericin B kullanılan grupta ateşin daha hızlı düştüğü ve hastanede kalış süresinin daha kısa olduğunu bildirmişlerdir. Liposomal amphotericin B'nin üşüme, titreme, ateş, kusma ve baş ağrısı gibi sık görülen yan etkileri yanında renal ve hepatoselüler fonksiyonları bozabildiği, anemi yapabildiği bildirilmiştir (12). Olgularımızın tümü ilacı iyi tolere etti ve hiçbirinde liposomal amphotericin B'nin bu yan etkilerine rastlanmadı. Liposomal amphotericin B'nin çeşitli kullanım, doz ve rejimleri bildirilmiştir. Avrupa'da, immunokompetan hastalarda 18-21 mg/kg'lık toplam dozun %90-%98 etkili olduğu gösterilmiştir (14). Ülkemizde de liposomal amphotericin B'nin farklı tedavi protokolleri kullanılmıştır. Biz Apa ve ark. (13) yaptığı çalışmaya benzer dozda liposomal amphotericin B kullandık. Hastaların 28. gün kemik iliği aspirasyonları incelemesinde bir hastada nadir amastigotlar görülünce ek 3 mg/kg/doz tekrar yapıldı. Total liposomal amphotericin B dozu 24 mg/kg/doz olarak kullanılmıştır.

Kala-azar hemofagositoz dahil birçok hematolojik hastalığa veya benzer tablolara neden olabilir. Hemofagositik sendromun visseral leishmaniasis ile birlikteliği ise oldukça nadirdir. Türkiye'den rapor edilmiş az sayıda pediatrik olgu sunumu mevcuttur (2, 15). Leishmania %2 sıklıkla sekonder HLH'ye neden olmaktadır. Kemik iliği incelemelerinde hemofagositoz ve leishmania amastigotları görülür (16). HLH tanısının konulabilmesi için HLH-2004 çalışma grubunca belirlenen sekiz kriterden beşinin varlığı yeterlidir. Olgumuzda HLH tanısı bir haftayı geçen ateş yüksekliği, hepatosplenomegali, pansitopeni, hipergliseridemi, hipofibrinojenemi, hiper-



ferritinemi ve kemik iliği aspirasyonunda hemofagositozun gösterilmesi ile kondu. HLH ile kala-azar klinik ve laboratuvar bulguları birbirine çok benzer. Her ikisinde de yüksek ateş, hepatosplenomegali ve pansitopeni görülür. HLH'de ferritinin aşırı yüksekliği ve hemofagositozun gösterilmesi, kala-azarda ise belirgin hipergamaglobulinemi tanıya yol göstericidir (2, 15, 16). Bizim olgumuzda da hipergamaglobulinemi saptandı. Sekonder HLH'de genellikle altta yatan hastalığın tedavisi yeterlidir. Literatürlerde lipozomal amfoterisin B'nin kala-azar ile birliktelik gösteren HLH olgularında ilk seçilecek ilaç olmasının daha uygun olacağı bildirilmektedir. HLH bulgularının daha ön planda olduğu belirlenen olgularda immunosupresif tedavinin eklenmesi de gerekebilir (2, 17). İnfeksiyon ilişkili HLH'de ciddi hiperferritenemi süresince steroid ve IVIG erken dönemde verilebileceği bildirilmiştir (18, 19). Bu olgularda kortikosteroid ve IVIG tedavisine yanıt alınamazsa HLH-2004 tedavi protokolünün ilk 8 haftalık bölümü verilerek takip edilmesi, reaktivasyon saptanırsa tedaviye devam edilmesi önerilmektedir (16). Bouguila ve ark. (20) ciddi visseral leishmaniasis ilişkili HLH'li bir olguda kortikosteroid ve etoposidli tedavi rejimini uygulamışlar ve sonucun başarılı olduğunu bildirmişlerdir. Bizde olgumuzda ağır visseral leishmaniasis ve HLH tablosu birlikteliği olduğu için literatüre uygun olarak günlük doz 3 mg/kg'dan 10 gün lipozomal amfoterisin B uygulandı (6). Lipozomal amfoterisin B tedavisi ile hastanın kliniğinde düzelme olmadı. Hastada HLH bulguları daha ön planda olduğu için HLH 2004 protokolünün (IVIG, kortikosteroid, etoposidli ve siklosporin) ilk 8 haftalık tedavisi başlandı. Bu tedavi ile hastanın organomegalisi geriledi ve hematolojik parametreleri düzelmeye başladı. Ancak araya giren bakteriyel süperenfeksiyondan hasta eksitus oldu.

Kala-azar'da tedaviye cevap kriterleri kesin olarak saptanmış değildir. Klinik olarak ateşin kontrol altına alınması, kilo alımı, hepatosplenomegalinin gerilemesi, laboratuvarında anemi, lökopeni ve trombositopeninin düzelmesi iyileşmeyi destekler (9). Vakalarımızın beşinde tedavinin 28.gününde cevap alınmıştır. Tedavi sonrası yapılan kemik iliği aspirasyonu incelemesinde

bir olgu (nadir amastigot) dışında amastigotlara rastlamadı. Beş kala-azarlı hasta halen sorunsuz şekilde polikliniğimizden takip edilmektedir.

Sonuç olarak, bu dönemde Hatay, leishmaniasis yönünden endemik bölge konumundadır. Tedavi olanağı bulunan, ancak tedavi edilmediğinde çoğunlukla fatal olabilen bu hastalığa tanı konulması büyük önem arz eder. Bu bakımından, yüksek ateş, hepatosplenomegali ve solukluk klinik bulguları ile başvuran olgularda kala-azarın da düşünülmesi gerekir. Bu çalışmada visseral leishmaniasis tedavisinde hastanede yatış süresini kısalttığı, yan etkisinin az olması ve hastalar tarafından iyi tolere edilebilmesi nedeniyle lipozomal amfoterisin B'nin öncelikli olarak düşünülmesi gerektiği kanaatindeyiz.

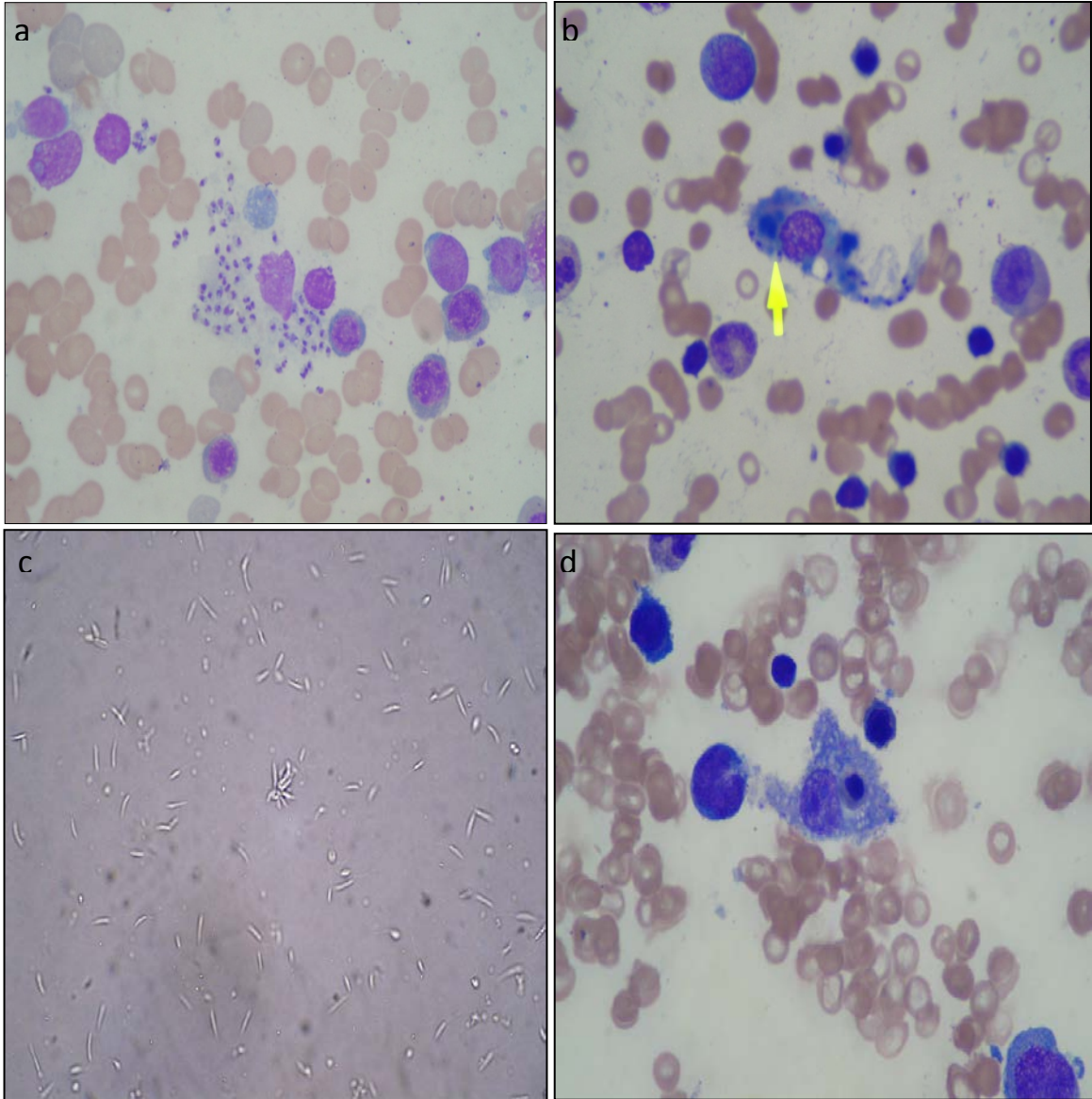
Kaynaklar

1. Güneş AM, Sevinir B, Baytan B, Günay Ü, Aynacı D. Kala-azar ve lipozomal amfoterisin B ile tedavi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004;47:103-6.
2. Gülez P, Hızarcıoğlu M, Dinçel N. Hemophagocytic Syndrome Associated with Visceral Leishmaniasis: Report of Two Cases. J Pediatr Inf 2011;5:106-9.
3. Kuk S, Poyrazoğlu G, Arslan FA, Erensoy A, Akarsu S. Bir çocukta visceral leishmaniasis olgusu. Fırat Tıp Dergisi 2007;12:237-8.
4. Davidson RN, Croft SL, Scott A, Maini M, Moody AH, Bryceson AD. Liposomal amphotericin B in drug-resistant visceral leishmaniasis. Lancet. 1991;337:1061-2.
5. Moore EM, Lockwood DN. Leishmaniasis. Clin Med 2011;11:492-7.
6. Davidson RN, Di Martino L, Gradoni L, Giacchino R, Russo R, Gaeta GB, Pempinello R, Scott S, Raimondi F, Cascio A, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis: a multi-centre trial. Q J Med 1994;87:75-81.
7. Arik Yılmaz E, Tanir G, Tuygun N, Taylan Ozkan A. Visceral leishmaniasis in 13 pediatric patients in Turkey: treatment experience. Türkiye Parazit Derg 2009;33: 259-62.
8. Smith OP, Hann IM, Cox H, Novelli V. Visceral leishmaniasis: rapid response to AmBisome treatment. Arch Dis Child 1995;73:157-9.



9. Kocabaş E, Antmen B, Alhan E, Yıldıztaş D, Aksaray N. Çocukluk çağında kala-azar. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1998;23:95-101.
10. Kadivar MR, Kajbaf TZ, Karimi A, Alborzi A. Childhood visceral leishmaniasis complicated by bacterial infections. East Mediterr Health J 2000;6:879-83.
11. Berman JD. Editorial response: US Food and Drug Administration approval of Ambisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. Clin Infect Dis 1999;28:49-51
12. Balcıoğlu İC, Kurt Ö, Özbilgin A. Antiparaziter ilaçlar. ANKEM Derg 2004;18:237-44.
13. Apa H, Devrim İ, Bayram N, Deveci R, Demir-Özek G, Cartı ÖÜ. Liposomal amphotericin B versus pentavalent antimony salts for visceral Leishmania in children. Turk J Pediatr 2013;55:378-83.
14. Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, Boelaert M, den Boer M, Davidson RN, Figueras C, Gradoni L, Kafetzis DA, Ritmeijer K, Rosenthal E, Royce C, Russo R, Sundar S, Alvar J. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. Clin Infect Dis 2006;43:917-24.
15. Koçak N, Eren M, Yüce A, Gümrük F. Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis. Indian Pediatr 2004;41:605-7.
16. Bör Ö. Hemofagositik Lenfohistiyositozis. Güncel Pediatri 2004;2:113-116
17. Rajagopala S, Dutta U, Chandra KS, Bhatia P, Varma N, Kochhar R. Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis-case report and systematic review. J Infect 2008;56:381-8.
18. Rajagopala S, Singh N. Diagnosing and treating hemophagocytic lymphohistiocytosis in the tropics: systematic review from the Indian subcontinent. Acta Med Acad 2012;41:161-74.
19. Rajagopala S, Singh N, Agarwal R, Gupta D, Das R. Severe hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults-experience from an intensive care unit from North India. Indian J Crit Care Med 2012;16:198-203.
20. Bouguila J, Chabchoub I, Moncef Y, Mlika A, Saghrouni F, Boughamoura L, Essoussi AS. Treatment of severe hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis. Arch Pediatr 2010;17:1566-70.





Şekil 1. Makrofaj dışında (a), içinde (b) amastozigot formunda leishmania parazitleri, kütürde üreme (c) ve hemofagositik hücre (d) görülmektedir.

Tablo 3. Hastaların tedaviye yanıtı

Ol- gu	Lökosit sayısı (mm ³)			Hgb (g/dl)			Trombosit sayısı (mm ³)			Organomegali					
	1.gün	5.gün	10.gün	1.gün	5.gün	10.gün	1.gün	5.gün	10.gün	Dalak		Karaciğer			
1	4020	3360	5500	6.4	8.4	10.4	150.000	178.000	410.000	8 cm	4 cm	2 cm	9 cm	4 cm	3 cm
2	2800	2390	7770	5.7	9.2	11.4	164.000	155.000	220.000	7 cm	5 cm	3 cm	5 cm	3 cm	2 cm
3	4390	2340	6440	7.1	6.2	10.6	86.000	42.000	261.000	8 cm	6 cm	3 cm	6 cm	4 cm	2 cm
4	5840	5370	8060	7.2	8.2	10.6	78.000	40.000	166.000	5 cm	3 cm	2 cm	4 cm	2 cm	1 cm
5	2140	2570	4700	7.6	6.9	11.0	105.000	93.000	177.000	9 cm	7 cm	4 cm	5 cm	4 cm	2 cm
6*	3520	14810	6790	5.3	7.6	7.9	28.000	56.000	28.000	6 cm	9 cm	1 cm	3 cm	6 cm	2 cm

Hgb: hemoglobin. * Eksitus olan olgu.



The utility of the serum albumin levels on admission for predicting angiographic no reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction

ST-Segment yükselmesi miyokard infarktüsülü hastalarda primer perkütan koroner girişim sonrası anjiyografik akışsızlık fenomenini öngürmede başvuru serum albümin düzeylerinin yararı

Halit Acet, Faruk Ertaş, Mesut Aydın, Hasan Kaya, Murat Yüksel, Mehmet Zihni Bilik, Nihat Polat, Mehmet Ata Akıl, Abdulkadir Yıldız, Mehmet Özbek, Leyla Çiftçi, Necdet Ozaydoğdu

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Diyarbakır

Özet

Amaç: Düşük serum albümin (SA) düzeyleri artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir. Bazal SA seviyelerinin primer perkütan koroner girişim (p-PKG) yapılan hastalarda akışsızlık fenomeni ile ilgili olup olmadığını araştırdık.

Yöntem: Geriye dönük olarak p-PKG ile tedavi edilen ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STYMI)'lı 358 hasta alındı. Hasta takibi hastane içi dönemde yapıldı. Önceki çalışmalara uygun olarak, TIMI akım derecesi ≤ 2 , TIMI akım derecesi >3 olanlarda ise MBG <2 olanlar akışsızlık fenomeni olarak değerlendirildi. Hastalar başvuru SA düzeylerine göre iki gruba ayrıldı. SA $<3,5$ g/dl olanlar hypoalbuminemi grup ve SA düzey $> 3,5$ g/dl yüksek albuminemi grup olarak değerlendirildi.

Bulgular: PKG yapılan toplam 358 (yaş 62 ± 14 yaş, % 72 erkek) hasta alındı. Başvuru SA düzeyleri akışsızlık fenomeni olan grupta normal akım olan gruba göre anlamlı bir şekilde daha düşüktü ($p=0,021$).

Sonuç: Başvuru SA seviyeleri akut STYMI hastalarda p-PKG sonrası-akışsızlık fenomeninin gelişimini tahmin edebilir. Başvuru hypoalbuminemili hastalar kötü klinik ve anjiyografik sonuçları ile ilişkilidir ve STYMI p-PKG ile tedavi edilen hastalarda hastane içi mortalite ve pulmoner ödem ve kardiyojenik şok gelişimi tahmin edilebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Serum albumin düzeyi, Akışsızlık fenomeni, Perkütan koroner girişim, Akut miyokard infarktüsü.

Abstract

Objective: Low serum albumin (SA) levels are associated with increased cardiovascular mortality. We investigated whether baseline SA levels are associated with no-reflow in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (p-PCI).

Method: STEMI patients treated by p-PCI were included in the study. The patients were followed during in hospital period. We defined angiographic no-reflow phenomenon as a coronary TIMI flow grade ≤ 2 after vessel re-canalized or TIMI flow grade 3 together with a final MBG < 2 , in the same manner as was adopted in previous studies. The patients were divided into two groups according to the SA levels on admission, that is hypoalbuminemia group was SA <3.5 g/dl and high albuminemia group SA level was >3.5 g/dl.

Results: A total of 358 patients (aged 62 ± 14 years; 72% men) who underwent p-PCI were enrolled in the study. Admission SA levels were significantly lower in the no-reflow group than in the normal-reflow group ($p=0.021$).

Conclusion: Admission SA levels may predict the development of no-reflow phenomenon after p-PCI in patients with acute STEMI. Hypoalbuminemia on admission is related to worse clinical and angiographic outcomes and predicts inhospital mortality and development of advanced pulmonary edema and cardiogenic shock (higher Killip class) in patients treated with p-PCI for STEMI.

Keywords: Serum albumin level, no-reflow phenomenon, primary percutaneous coronary intervention, acute myocardial infarction.

Introduction

Primary percutaneous coronary intervention (p-PCI) significantly improves the survival of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) (1). Postintervention microvascular obstruction, the so-called no-reflow phenomenon, despite the presence of normal epicardial coronary artery patency, remains an important limitation of the procedure which is related to larger infarct size, worse functional recovery, higher incidence of complications, and short-and long-term morbidity and mortality in the setting of

STEMI (2,3). The mechanisms of no-reflow phenomenon are complex and multifactorial.

The most probably causes include a combination of platelet aggregation, distal embolization, microvascular vasoconstriction, neutrophil plugging, and tissue edema (4). Noninvasive markers of no-reflow phenomenon may thus provide important prognostic information.

Albumin is the major protein in human serum and the most significant protein found in the extracellular fluid compartment (5).



In epidemiologic studies, a relationship has been found between hypoalbuminemia and the development of coronary artery disease (CAD). Moreover, hypoalbuminemia has been found to be a risk factor for the development of a new myocardial infarction in patients with CAD (6). Besides, serum albumin (SA) is an important inhibitor of platelet aggregation and increases the production of the antiaggregatory prostaglandin D2 (PGD2) from cyclic endoperoxides (7,8). Furthermore, hypoalbuminemia may increase blood viscosity and disrupt endothelial function on account of increased concentrations of free lysophosphatidylcholine (9). Several studies have showed a relation between low SA levels and increased cardiovascular morbidity and mortality (10,11). The SA might also have important roles in the acute phase of CAD, such as acute STEMI. SA level on admission and postintervention coronary blood flow in patients with STEMI is unclear. Due to the potential role of platelets in induction and maintenance of no-reflow, mediators affecting platelet activation, such as SA, might be involved in the no-reflow phenomenon. As SA is an important inhibitor of platelet activation and aggregation, and an important mediator of platelet-induced coronary artery constriction (7,8), we investigated whether preintervention SA levels are related to coronary noreflow in patients with STEMI who underwent p-PCI.

Patients and Methods

Study population

We retrospectively reviewed 1018 patients with acute STEMI who were admitted to the Dicle University Faculty of Medicine and underwent p-PCI within 12 hour of symptom onset between January 2012 and September 2014. Of these, 358 patients whose SA levels were measured within the first 24 h of admission comprised the study population. STEMI was defined based on the criteria formulated by the American College of Cardiology and the European Society of Cardiology (12) as: an increase in troponin I >1 ng/mL with a new ST elevation was measured from the J point in ≥ 2 contiguous leads with at least 0.2 mV in leads V1, V2 and V3 or at least 0.1 mV in the remain-

ing leads during the first 12 hour after the onset of symptoms. The patients were divided into two groups according to the SA levels on admission, that is hypoalbuminemia group with SA <3.5 g/dl and high albuminemia group with SA level >3.5 g/dl. Patients with severe liver disease, autoimmune disease, known malignancy, hematological disorders, severe valvular disease, known cases of hypothyroidism, inflammatory or infectious diseases, a history of bleeding diathesis, patient who was not given a PCI consent, missing or unavailable SA values and follow-up was not documented before p-PCI, patients who were treated with thrombolytic therapy or the use of glycoprotein IIb/ IIIa inhibitors, and patients who presented > 12 h from the onset of symptoms were excluded from the study. After accounting for all of these exclusion criteria, a total of 358 patients remained in study sample.

All patients underwent a complete physical examination, coronary risk factors, and their medical histories and clinical features were recorded. In hospital mortality during in-hospital follow up period. In-hospital mortality had to be verified as death due to myocardial infarction, cardiac arrest or other cardiac causes. Cardiogenic shock was defined as marked and persistent (>30 minutes) hypotension with systolic arterial pressure <80 mm Hg and signs of hypoperfusion due to left ventricular dysfunction, right ventricular infarction, or mechanical complications. Serious ventricular arrhythmia was defined on admission as advanced ventricular fibrillation-tachycardia or asystole 48 hours later. Patients were also evaluated according to Killip clinical examination classification (13). The study protocol was in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the local Ethics Committee.

Blood samples and echocardiography

Venous blood samples were drawn when the patient initially presented to the emergency room or the intensive coronary care unit (ICCU) before p-PCI. Hematologic indexes counts were measured by an automated hematology analyzer (Abbott Cell-Dyn 3700; Abbott Laboratory, Abbott Park, Illinois). SA and other biochem-



ical parameters were measured using the Abbott Architect C16000 auto analyzer (Abbott Laboratory).

Coronary angiography (TIMI and MBG Flow)

All patients underwent selective coronary angiography using the Judkins technique. PCI procedures were performed with standard femoral approach using a 7 Fr guiding catheter. Coronary blood flow patterns before p-PCI were subjected to a thorough evaluation on the basis of thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) flow grade, using grades 0, 1, 2, and 3 (14). The final TIMI flow grade and myocardial blush grade (MBG) were assessed using standard methods. Two cardiologists who were blinded to patients clinical situation assessed the pre-and postprocedural TIMI flow grade of the infarct related artery (IRA). We defined angiographic no-reflow phenomenon as a coronary TIMI flow grade ≤ 2 after vessel recanalized or TIMI flow grade 3 together with a final MBG < 2 , in the same manner as was adopted in previous studies (15,16). For all study participants, only one artery was identified as the IRA. Coronary artery disease was defined as a greater than 50% stenosis in one of the major coronary arteries.

Statistical analysis

All analyses were performed using SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation and categorical variables were expressed as percentages. Distribution of continuous variables was assessed with a two sample Kolmogorov-Smirnov test. Comparisons of categorical and continuous variables between the two groups (high and low SA level) were performed using the χ^2 or Fischer's exact test and independent samples t or Mann-Whitney U test, respectively. Statistical significance was defined as $p < 0.05$. The cut-off values for SA for predicting no-reflow and in-hospital death with corresponding sensitivity and specificity was estimated by receiver operator characteristic (ROC) curve analysis.

Results

A total of 358 patients were included in the data analysis. Among our patients (mean age 61.8 ± 13.6 , 72% men), admission hypoalbuminemia was present in 133 cases (37%), and the remaining 225 (63%) were stratified into the high albuminemia group. Admission SBP was higher in high albuminemia group patients ($p=0.021$). Other baseline characteristics are shown in Table 1. Admission laboratory findings were compared according to albumin levels (Table 2). Hemoglobin ($p<0.001$), red blood cell counts ($p<0.001$), total cholesterol ($p<0.001$), low-density lipoprotein ($p=0.003$), high-density lipoprotein ($p<0.001$) values of the high albuminemia group were significantly greater than that of the hypoalbuminemia group, whereas baseline C-reactive protein (CRP) levels of high albuminemia group was significantly lower ($p<0.001$). Angiographic characteristics are listed in Table 3. The final TIMI grade 3 flow ($p=0.026$) and MBG 2/3 ($p=0.012$) were significantly less frequent in the hypoalbuminemia group. In-hospital adverse outcomes are presented in Table 4. The in-hospital mortality rate was greater in the hypoalbuminemia group than in the other group (19.5 % vs 4.9%, $p<0.001$). Similarly, cardiogenic shock ($p=0.036$), advanced pulmonary edema ($p=0.032$) and cardiopulmonary resuscitations ($p<0.001$), were higher in the hypoalbuminemia group. A cut-off level of 3.51mg/dL for SA predicted impaired IRA flow after p-PCI with a sensitivity of 59.6 % and a specificity of 61.2 % (ROC area under the curve (AUC) 0.642, 95% CI 0.577-0.706, $p<0.001$). A cut-off level of 3.51 mg/dL for SA predicted in-hospital mortality with a sensitivity of 56.7 % and a specificity of 72.0 % (AUC 0.713, 95% CI 0.613-0.813, $p<0.001$).



Table 1. Baseline demographic characteristics of patients

Variables	Serum Albumin <3.5 mg/dl	Serum Albumin ≥3.5 mg/dl	P Value
Age, years	65.6±13.2	59.6±13.4	<0.001*
Sex, male, n (%)	89(66.9)	170(75.6)	0.077
Previous history			
Hypertension, n (%)	46(34.6)	84(37.3)	0.602
Diabetes mellitus, n (%)	36(27.1)	50(22.2)	0.300
Smoking, n (%)	63(47.4)	131(58.2)	0.046
Hyperlipidemia, n (%)	4(3.0)	17(7.6)	0.077
Family history, n (%)	20(15.0)	48(21.3)	0.142
Previous MI or CAD, n (%)	8(6.0)	8(3.6)	0.496
Previous PCI, n (%)	6(4.5)	14(6.2)	0.373
Prehospital medication			
Aspirin use, n (%)	97(75.2)	164(77.7)	0.592
Clopidogrel, n (%)	67(51.9)	107(50.7)	0.826
Beta blocker, n (%)	11(8.3)	24(10.7)	0.453
ACE inhibitors, n (%)	10(7.5)	26(11.6)	0.220
Statin, n (%)	13(9.8)	11(4.9)	0.074
Enoxaparine, n (%)	118(88.7)	212(94.2)	0.061
Killip class on presentation, n (%)			
I-II	118(88.7)	204(90.7)	0.061
III-IV	15(11.3)	13(5.8)	
Admission SBP (mmHg),	122.6±25.9	128.8±23.0	0.021
Admission heart rate (bpm)	81.7±18.1	85.0±15.7	0.064
Type of infarction			
Anterior, n (%)	48(37.26)	106(50.2)	0.038
Inferior, n (%)	74(57.4)	91(43.1)	
Other, n%	7(5.4)	14(6.6)	
Duration of chest pain (hour)	5.8±3.6	5.6±4.3	0.648

Values are mean ±SD or n (%), *Mann – Whitney U test; Other Statics Student's t -test; χ^2 test



Table 2. Laboratory findings of patients

Initial laboratory findings	Serum Albumin <3.5 mg/dl	Serum Albumin ≥3.5 mg/dl	P Value
White blood cell count, 10 ³ /mm ³	14.4±6.9	13.4±4.4	0.137
Red blood cell, 10 ³ /mm ³	4.6±0.6	5.0±0.5	<0.001*
Hemoglobin, g/dL	13.2±1.5	14.3±1.7	<0.001*
RDW, %	16.2±1.5	15.9±1.5	0.007
PDW, NULL	17.9±1.1	17.9±1.3	0.726
Platelet count, 10 ³ /mm ³	251.8±71.9	252.7±60.2	0.910
Lymphocyte count, 10 ³ /mm ³	2.0±1.5	1.9±1.0	0.478
Monocyte count, 10 ³ /mm ³	0.7±0.3	0.6±0.3	0.755
Neutrophil count, 10 ³ /mm ³	11.5±6.3	10.6±4.3	0.181
Platelet to lymphocyte ratio	184.2±135.2	164.6±89.0	0.145
Neutrophil/to lymphocyte ratio	8.5±7.1	7.0±4.4	0.039
Glucose on admission, mg/dL	184.4±108.2	173.6±84.9	0.341
Creatinin on admission, mg/dL	0.9±0.6	0.9±0.4	0.346
Total cholesterol, mg/dL	170.5±46.9	185.5±38.5	<0.001*
Low-density lipoprotein, mg/dL	108.5±28.4	119.6±31.5	0.003*
High-density lipoprotein, mg/dL	32.0±8.3	37.3±10.2	<0.001*
Triglycerides, mg/dL	141.7±84.6	153.7±97.9	0.244
Uric acid, mg/dL	6.9±2.9	6.7±2.5	0.486
Total protein	6.2±0.9	7.4±4.1	<0.001*
Serum albumine	3.0±0.4	3.8±0.2	<0.001*
Baseline CRP	2.5±4.9	0.9±2.0	<0.001*

Values are mean ±SD or n (%),*Mann–Whitney U test; Other statics Student's t –test.

Table 3. Angiographic characteristics of patients

	Serum Albumin <3.5 mg/dl	Serum Albumin ≥3.5 mg/dl	P Value
Culprit lesion			
Left descendan coronary artery, n %	51(38.3)	117(52.0)	
Right coronary artery, n %	62(46.6)	74(32.9)	0.024
Circumflex coronary artery, n %	20(15.0)	34(15.1)	
Severity of coronary artery disease			
Single-vessel disease, n %	53(39.8)	99(44.2)	0.422
Multi-vessel disease n, %	80(60.2)	125(55.7)	
Preprocedural TIMI Flow	3 0/1/2	33(25.0) 99(75.0)	0.253
Final TIMI Flow	3 0/1/2	101(75.9) 32(24.1)	0.026
Final MBG	2/3 0/1	110(82.7) 23(17.3)	0.012

LVEF, left ventricular ejection fraction; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction; MBG, Myocardial blush grade.

Table 4. In-hospital adverse outcomes of patients

	Serum Albumin <3.5 mg/dl	Serum Albumin ≥3.5 mg/dl	P Value
Advanced pulmonary edema, n %	10(7.5)	6(2.7)	0.032
Cardiogenic shock, n %	16(12.0)	13(5.8)	0.036
Complete atrio-ventricular block requiring transient pacemaker, n %	8(6.0)	9(4.0)	0.386
Serious ventricular arrhythmia n %	18(13.5)	15(6.7)	0.030
Cardiopulmonary resuscitation, n %	29(21.8)	12(5.3)	<0.001
Hospitalization duration (days)	6.1±6.7	4.9±3.5	0.066
In-hospital mortality, n %	26(19.5)	11(4.9)	<0.001

Discussion

This retrospective study demonstrated that admission SA level has an important prognostic value in patients with STEMI. Hypoalbuminemia was related to poorer

postprocedural myocardial reperfusion and inhospital outcomes (mortality, cardiogenic shock, pulmonary edema, severe arrhythmia) during in-hospital period. We found that decreased SA levels on admission are significantly related to angiographic no-reflow phenomenon and higher Killip class after p-PCI in patients with acute STEMI.

Rapid restoration of coronary flow to the jeopardized myocardium has become an essential part of therapy after STEMI and p-PCI significantly improves the survival of these patients (1). Despite an open IRA, breakdown of obstruction to coronary microvasculature can markedly decrease blood flow to the infarct zone. This effect is known as the no-reflow phenomenon (17,18). This phenomenon is strongly correlated with short and long-term morbidity and mortality in the settings of STEMI. (19). For these reasons, various pharmacologic interventions and catheter-based devices have been applied to prevent this phenomenon (17,18). The pathophysiology of noreflow phenomenon has not been fully clarified and its etiology appears to be multifactorial. Several mechanisms may be responsible. First, an increased inflammatory activity in the setting of STEMI may be one of the underlying mechanism. In fact, an elevated



leukocyte–platelet interaction at the site of the plaque rupture may play a negative role in distal myocardial reperfusion by activating further inflammation. A previous study also demonstrated increased levels of soluble CD40 ligand, interleukin 6, serotonin, tissue factor, and factor VII in the IRA than those in peripheral blood (20). Botto et al (21) have showed an increased leukocyte–platelet functional interaction in STEMI at the site of plaque rupture relative to the systemic circulation, which may be one of the pathogenetic mechanisms liable for no-reflow phenomenon. Thus, both locally increased inflammatory markers and leukocyte–platelet coaggregates at the site of the plaque rupture may be pathogenic mechanisms responsible for angiographic no-reflow phenomenon after p-PCI in STEMI. Physiological concentrations of SA selectively inhibit tumor necrosis factor α -induced vascular cell adhesion molecule 1 expression, monocyte adhesion, and nuclear factor- κ B activation in human aortic endothelial cells, suggesting the role of albumin as an anti-inflammatory and antiatherogenic marker (22). Hypoalbuminemia has been ascribed to the existence of inflammatory cytokines. Lower SA levels are related to increased inflammatory burden in the body (23). Inflammation has been related to decreasing albumin synthesis rate and increasing catabolism (23,24). For these reasons, SA may be considered as a surrogate marker of what which is an important inhibitor of platelet aggregation and increases the production of the antiaggregatory PGD₂ from cyclic endoperoxides as well (7). According to our findings, decreased SA level may induce no-reflow phenomenon because of increased platelet activity and aggregation. The other explanation for this inverse relationship between SA levels and no-reflow may be associated with endothelial dysfunction. As indicated in animal models of coronary artery occlusion and reperfusion, localized swelling and protrusions are mainly confined to the capillary bed, demonstrating that endothelial dysfunction plays an important role in tissue perfusion. (25). On the other hand, hypoalbuminemia may increase blood viscosity and disrupt endothelial function because of

increased concentrations of free lysophosphatidylcholine (9). Hypoalbuminemia may cause aggravated ischemia and reperfusion injuries (26) and may aggravate interstitial edema. Furthermore, SA has antioxidant and anti-inflammatory properties (27,28). Hypoalbuminemia may lead to exacerbation in oxidative damage and inflammation. Hypoalbuminemia is related to reduced colloid oncotic pressure, which can lead to the development of pulmonary edema even in the presence of low capillary wedge pressures (29). We found that the incidence of advanced pulmonary edema and cardiogenic shock during inhospital period was higher in patients with hypoalbuminemia. SA is the main determinant of plasma oncotic pressure and transports numerous substances and participates in both acute and chronic inflammatory responses (30,31). Malnutrition, malabsorption, decreased hepatic synthesis, increased capillary loss, inflammation, and increased plasma volume may all cause hypoalbuminemia (30,31). This study found that there is a significant relationship between hypoalbuminemia and poor survival in patients with STEMI. This may be related to the fact that as a negative acute phase reactant, the SA level decreases in correlation with the severity of inflammation (30-33). Acute coronary syndrome (ACS) is an inflammatory state (34) and during this period, the SA level undergoes dynamic changes. In react to an inflammatory state, SA levels will decrease. (35). The inflammatory response in acute myocardial infarction is serious and, as a marker of inflammation, elevated CRP has been found to be related to high mortality in the course of STEMI (36). Hartopo et al (37) have demonstrate that low SA level is related to in-hospital adverse outcomes in ACS. Oduncu et al (11) have shown that hypoalbuminemia on admission was a strong independent predictor of long-term mortality and development of advanced heart failure in patients with STEMI undergoing p-PCI. Polat et al (38) demonstrate that hypoalbuminemia on admission was a strong independent predictor of long-term mortality in patients with acute decompensated systolic heart failure. In this study, we demonstrated that SA level on admission was related to in-hospital outcomes



(mortality, cardiogenic shock, pulmonary edema, severe arrhythmia). and SA level is positively correlated with hemoglobin and total cholesterol levels hypoalbuminemia appears to be associated with the nutritional status. Similarly, there was a negative correlation between SA level and baseline CRP level.

We found that hypoalbuminemia was related to poor epicardial and tissue-level reperfusion after p-PCI. This may be because of its relation to the severity of atherosclerosis (39). In summary, in the present study, we showed that decreased preprocedural SA levels display a significant relationship with no-reflow. From this perspective, we suggest that increased preprocedural inflammatory activity and increased platelet aggregation represented by SA levels may be an important factor contributing to poor postprocedural coronary blood flow in patients with STEMI. Lower levels of SA in patients with no-reflow may be the result of increased inflammatory activity, disrupted endothelial function, and elevated platelet activity or aggregation.

Study Limitations

The present study has several limitations. The present study has the well-known limitation of retrospective design and a single-center study. We measured only baseline SA levels. The changes that will be observed by serial measurements may have an additional prognostic value. The baseline CRP level was present only in 47% of the patients; thus, the value of this marker is limited compared with the baseline CRP in our study. Finally, we assess the association between final TIMI flow and other angiographic surrogate markers of myocardial perfusion (eg, myocardial blush). Future prospective studies are warranted to clarify whether SA is just a biomarker or plays a pathophysiologic role in the course of STEMI.

Conclusions

Admission SA levels may predict the development of no-reflow phenomenon after p-PCI in patients with acute STEMI.

Hypoalbuminemia on admission is associated with worse clinical and angiographic outcomes and predicts higher Killip class and in-hospital mortality in patients treated with p-PCI for STEMI

References

1. Grines CL, Browne KF, Marco J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. the primary angioplasty in myocardial infarction study group. *N Engl J Med.* 1993;328(10):673-679.
2. Morishima I, Sone T, Okumura K, et al. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1202-1209.
3. Lee CH, Tse HF. Microvascular obstruction after percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75(3): 369-377.
4. Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;72(7):950-957.
5. Peters T Jr. Serum albumin. *Adv Protein Chem.* 1985;37:161-245.
6. Nelson JJ, Liao D, Sharrett A, Folsom AR, Chambless LE, Shahar E, et al. Serum albumin level as a predictor of incident coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 2000; 151:468-477.
7. Gresele P, Deckmyn H, Huybrechts E, Vermynen J. Serum albumin enhances the impairment of platelet aggregation with thromboxane synthase inhibition by increasing the formation of prostaglandin D2. *Biochem Pharmacol.* 1984;33(13):2083-2088.
8. Mikhailidis DP, Barradas MA, Maris A, Jeremy JY, Dandona P. Fibrinogen mediated activation of platelet aggregation and thromboxane A2 release: pathological implications in vascular disease. *J Clin Pathol.* 1985;38(10):1166-1171.
9. Joles JA, Willekes-Koolschijn N, Koomans HA. Hypoalbuminemia causes high blood viscosity by increasing red cell lysophosphatidylcholine. *Kidney Int.* 1997;52(3):761-770.
10. Phillips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. *Lancet.* 1989;2(8677):1434-1436.
11. Oduncu V, Erkol A, Karabay CY, et al. The prognostic value of serum albumin levels on admission in patients with acute STsegment elevation myocardial infarction undergoing a primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis.* 2013; 24(2):88-94.
12. Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of



Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502-13.

13. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457-64.

14. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI study group. *N Engl J Med* 1985;312:932e6.

15. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Cox DA, Garcia E, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Kandzari DE, Grines CL, Stone GW. Combined prognostic utility of ST-segment recovery and myocardial blush after primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005;26:667-674.

16-Gibson CM, Murphy SA, Morrow DA, et al. Angiographic perfusion score: an angiographic variable that integrates both epicardial and tissue level perfusion before and after facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:336e40.)

17. Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart*. 2002;87(2):162-168.

18. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3(9):499-506.

19. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(2):284-290.

20. Ko YG, Jung JH, Park S, et al. Inflammatory and vasoactive factors in the aspirate from the culprit coronary artery of patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2006;112(1):66-71.

21. Botto N, Sbrana S, Trianni G, et al. An increased plateletleukocytes interaction at the culprit site of coronary artery occlusion in acute myocardial infarction: a pathogenic role for "no-reflow" phenomenon? *Int J Cardiol*. 2007;117(1):123-130.

22. ZhangWJ, Frei B. Albumin selectively inhibits TNF alpha-induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human aortic endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2002;55(4):820-829.

23. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial*. 2004;17(6):432-437.

24. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003;108(19):2317-2322.

25. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*. 1974;54(6):1496-1508.

26. Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72:950-957.

27. Lapenna D, Ciofani G, Ucchino S, Pierdomenico SD, Cuccurullo C, Giamberardino MA, et al. Serum albumin and biomolecular oxidative damage of human atherosclerotic plaques. *Clin Biochem* 2010; 43: 1458-1460.

28. Halliwell B. Albumin: an important extracellular antioxidant? *Biochem Pharmacol* 1988; 37:569-571.

29. Gaar KA Jr, Taylor AE, Owens LJ, Guyton AC. Effect of capillary pressure and plasma protein on development of pulmonary edema. *Am J Physiol* 1967; 213:79-82.

30 Don BR, Kaysen GA. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial* 2004; 17:432-437.

31 Chojkier M. Inhibition of albumin synthesis in chronic diseases: molecular mechanisms. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (Suppl 2):143-146.

32 Danesh J, Muir J, Wong YK, Ward M, Gallimore JR, Pepys MB. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A populationbased study. *Eur Heart J* 1999; 20:954-959.

33. Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG, Rosales LM, Levin NW. and the HEMO study group. The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 346-352.

34. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995;91(11):2844-2850.

35. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6): 448-454. Erratum in: *N Engl J Med*. 1999;340(17):1376.

36. Kinjo K, Sato H, Ohnishi Y, Hishida E, Nakatani D, Mizuno H, et al. Osaka acute coronary insufficiency study (OACIS) group. Impact of high-sensitivity C-reactive protein on predicting long-term mortality of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91:931-935.

37. Hartopo AB, Gharini PP, Setianto BY. Low serum albumin levels and in-hospital adverse outcomes in acute coronary syndrome. *Int Heart J*. 2010;51(4):221-226.

38. Polat N, Aydın M, Yıldız A, Acet H, Akil MA, Bilik MZ, et al. The prognostic significance of serum albumin in patients with acute decompensated systolic heart failure *Acta Cardiol* 2014; 69(7): 648-654 doi:10.2143/AC.69.6.1000007

39. Narang R, Ridout D, Nonis C, Kooner JS. Serum calcium, phosphorus and albumin levels in relation to the angiographic severity of coronary artery disease. *Int J Cardiol* 1997; 60:73-79.



Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci

Antimicrobial resistance of Pseudomonas aeruginosa strains isolated from clinical specimens

Süleyman Durmaz¹, Türkan Toka Özer²

¹ Konya Numune Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Konya, Turkey.

² Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

Özet

Amaç: *Pseudomonas aeruginosa* özellikle hastanede yatan hastalarda ve bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde ciddi ve hayatı tehdit edici enfeksiyonların iyi bilinen bir etkenidir. Bu çalışmanın amacı *P. aeruginosa* suşlarında antibiyotik duyarlılık profilinin belirlenmesidir.

Yöntem: Eylül 2011 – Nisan 2013 arasında hastanemize başvuran hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen toplam 137 *P. aeruginosa* suşu çalışmaya dahil edildi. Suşların identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık profilleri VITEK 2 (bioMérieux, Fransa) otomatize sistemi ile belirlendi.

Bulgular: İzolatlarda direnç oranları amikasine %43, gentamisine %38, seftazidime %42, sefepime %40, sefoperazon-sulbaktam %44, siprofloksasine %47, levofloksasine %47, piperasiline %72, piperasilin-tazobaktam %71, imipenem %37, meropenem %37, doripenem %41, kolistin %7 ve netilmisine %28 olarak belirlendi. Kolistin *P. aeruginosa* suşlarına en etkili antimikrobiyal ajan olarak saptandı. Yoğun bakım izolatlarında direnç oranları klinik izolatlarına göre daha dirençli bulundu.

Sonuç: Hastanemizde izole edilen *P. aeruginosa* suşlarında gözlenen yüksek antibiyotik direnci ve çoklu-direnç özellikleri diğer çalışmalara benzer bulundu. *P. aeruginosa* izolatlarında yüksek antibiyotik direnç oranlarının saptanmış olması hastanede antibiyotik kullanımı ile ilgili etkili politikalar geliştirilerek uygun bir enfeksiyon kontrol programı uygulanmasını gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Pseudomonas aeruginosa*, antibiyotik duyarlılığı, klinik örnekler.

Abstract

Objective: *Pseudomonas aeruginosa* is a well-known cause of severe and potentially life-threatening infections especially in hospitalized patients and individuals with weakened immune system due to various reasons. The aim of this study was to determine antibiotic susceptibility profile of *P. aeruginosa* strains.

Method: A total of 137 *P. aeruginosa* strains isolated from the clinical samples of patients applied to our hospital between the September 2011 - April 2013, were included in the study. The identification and antibiotic susceptibility profiles were investigated by automated commercial system VITEK 2 (bioMérieux, France).

Results: The resistance rates for amikacin, gentamycin, ceftazidime, cefepime, cefoperazon-sulbactam, ciprofloxacin, levofloxacin, piperacillin, piperacillin-tazobactam, imipenem, meropenem, doripenem, colistin and netilmicin were 43%, 38%, 42%, 40%, 44%, 47%, 47%, 72%, 71%, 37%, 37%, 41%, 7%, 28%, respectively. Colistin was found to be the most susceptible agents against *P. aeruginosa* strains. The resistance rates were higher among the strains isolated from the intensive care unit.

Conclusion: High antimicrobial resistance and multi-resistance characteristics is observed in *P. aeruginosa* strains isolated from our hospital as concordant with the other studies. Detection of high resistance against antibiotics in isolates of *P. aeruginosa* requires implementation of the infection control program and the development of effective policy for rational use of antibiotics.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotic susceptibility, clinical specimens.

Giriş

Nonfermenter Gram negatif bir basil olan *Pseudomonas aeruginosa*, dünya çapında yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan nozokomiyal enfeksiyonlara yol açmaktadır. Çevre şartlarına oldukça dirençli olan bu mikroorganizma özellikle yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kaynaklı salgınlara neden olmaktadır. *P. aeruginosa* birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençli olmasının yanı sıra kullanımda olan antimikrobiyal ajanlara karşı çok çabuk direnç geliştirmektedir. Buna bağlı olarak *P. Aeruginosa*

sa kaynaklı enfeksiyonların tedavisi giderek zorlaşmakta olduğundan, klinik örneklerden soyutlanan izolatların antibiyotiklere genel direnç durumunun bilinmesi uygun tedavinin belirlenmesi bakımından önem taşımaktadır (1-5).

Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden elde edilen *P. aeruginosa* izolatlarının antibiyotiklere direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.



Materyal ve Metod

Çalışmada Eylül 2011 ile Nisan 2013 arasında Osmaniye Devlet Hastanesi çeşitli kliniklerine başvuran hastalara ait örneklerden elde edilen toplam 137 *P. aeruginosa* izolatı dahil edildi. İzolatların 78'i (%57) yara, 32'si (%23) idrar, 22'si (16) solunum yolu, beşi (%4) ise kan örneklerinden elde edildi. Suşların %60'ı cerrahi ünitelerde yatan hastalardan izole edildi.

İzolatlar konvansiyonel yöntemlerle ve VITEK 2 otomatize sistemi (bioMérieux, Fransa) ile tanımlanarak tanımlandı. İzolatların amikasin, gentamisin, seftazidim, sefepim, sefoperazon-sulbaktam, siprofloksasin, levofloksasin, piperasilin, piperasilin-tazobaktam, imipenem, meropenem, doripenem, kolistin ve netilmisine direnç durumları VITEK 2 sistemiyle belirlenerek Clinical anad Laboratory Standards Institute (CLSI) kriterlerine göre değerlendirildi. Sonuçta orta duyarlı olarak belirlenen izolatlar istatistiksel değerlendirmede kolaylık olması amacıyla dirençli olarak kabul edildi.

Bulgular

İzolatlarda direnç oranları amikasine %43, gentamisine %38, seftazidime +42, sefepime %40, sefoperazon-sulbaktama %44, siproşoksasine %47, levoşoksasine %47, piperasiline %72, piperasilin-tazobaktama %71, imipeneme %37, meropeneme %37, doripeneme %41, kolistine %7 ve netilmisine %28 olarak belirlendi. Kolistin *P. aeruginosa* suşlarına en etkili antimikrobiyal ajan olarak saptandı. Yoğun bakımda yatan hastalardan izole edilen suşlardaki direnç oranları diğer kliniklerden izole edilenlere göre daha dirençli bulundu (Tablo 1).

Tartışma

P. aeruginosa, dünyada hastane kaynaklı enfeksiyonların en sık ve en önemli etkenleri arasındadır. Çevre şartlarına dayanıklılığı ve antibiyotiklere hızlı direnç geliştirmesi bu ajanın önemini arttırmaktadır. Hastaya uygun tedavinin zaman kaybetmeden verilmesi kritik önem taşımaktadır. Bu bağlamda tedavi seçeneklerinin hızla azalması enfeksiyon

bölgesinden izole *P. aeruginosa* suşunun direnç durumunun bilinmesinin gerekliliğini arttırmaktadır (1,2).

Özellikle hastane enfeksiyonlarına yol açan etkenlerin üçüncü basamak sağlık kuruluşlarında ikinci basamak merkezlere göre daha dirençli olduğu bildirilmiştir (2,4,5). Benzer şekilde, özellikle YBÜ kaynaklı enfeksiyon etkenlerinin hastanelerin diğer birimlerinde enfeksiyona neden olan etkenlere göre daha dirençli olduğu belirtilmiştir (3,4). Çalışmamızda ikinci basamak bir sağlık kuruluşu olan hastanemizde hastaların klinik örneklerinden izole edilen *P. aeruginosa* suşlarının direnç durumları belirlenmiş, böylece ülke ve dünya genelindeki direnç profilinin yanı sıra üçüncü basamak sağlık kuruluşlarındaki direnç profilleri ile karşılaştırma yapma olanağı bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca hastane içi bölümler arası direnç profili farklılıkları irdelenmiştir.

Yatan hastalarda enfeksiyon tedavisinde karbapenemler, üçüncü kuşak sefalosporinler ve şorokinolonlar gibi antibiyotiklerin kullanılması *Pseudomonas* gibi dirençli bakterilerin etken olduğu nozokomiyal enfeksiyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır (3,5). Antibiyotik kullanımının daha çok olduğu YBÜ'lerde dirençli mikroorganizmalar daha sık enfeksiyona yol açmaktadır (4,5).

Karbapenem direnci *P. aeruginosa* izolatlarında giderek daha sık görülmektedir (5). Karbapenem direncini Aktepe ve ark. (6) çalışmalarında %25, Göktaş ve ark. (7) %27, Ertürk ve ark. (8) %21, Akduman-Alaşehir ve ark. (9) %23, Cesur ve ark. (10) %49, Çiftçi ve ark. (11) %15, Tunçoğlu ve ark. (12) %9, Özyurt ve ark. (13) % 19, Gültepe ve ark. (14) %33 civarında bulmuşlardır. Çalışmamızda karbapenem direnç oranı %37 olarak saptanmıştır. Bu oran ülkemizde belirlenen direnç oranları ile uyumludur.

Çalışmamızda *P. aeruginosa*'ya karşı en etkili kinolon grubu antibiyotik olarak bilinen siproşoksasine direnç oranı %47 olarak belirlenmiştir. Bu oranı Aktepe ve ark. (6) % 33, Çiftçi ve ark. (11) %35, Dündar ve ark. (15) % ,



Tablo 1. İzolatların antibiyotik direnç oranlarının dağılımı.

Antibiyotik	Yoğun bakım ünitesi (n=13)	Dahili klinikler (n=37)	Cerrahi klinikler (n=82)	Toplam (n=137)
Amikasin	10 (56)	12 (32)	37 (45)	59 (43)
Gentamisin	8 (44)	11 (28)	33 (40)	52 (38)
Seftazidim	8 (44)	10 (27)	40 (49)	58 (42)
Sefepim	8 (44)	9 (24)	38 (46)	55 (40)
Sefoperazon sulbaktam	8 (44)	10 (27)	42 (51)	60 (44)
Siproşoksasin	11 (61)	15 (41)	38 (46)	64 (47)
Levofloksasin	11 (61)	13 (35)	41 (50)	65 (47)
Piperasilin	17 (94)	19 (51)	63 (77)	99 (72)
Piperasilin tazobaktam	17 (94)	19 (51)	61 (74)	97 (71)
İmipenem	10 (56)	7 (20)	34 (41)	51 (37)
Meropenem	10 (56)	7 (20)	34 (41)	51 (37)
Doripenem	10 (56)	9 (24)	38 (46)	57 (41)
Kolistin	-	3 (8)	6 (7)	9 (7)
Netilmisin	3 (17)	8 (22)	27 (33)	38 (28)

Fidan ve ark. (16) %15, Ekinciöğlü ve ark. (17) %21, Eyigör ve ark. (18) %16 olarak bildirmişlerdir. Bu verilere göre çalışmamızda bulunan siprofloksasin direnç oranı ülkemizde son yıllarda yapılmış olan çalışmalaragöre daha yüksektir.

Çalışmalar yıllar içinde *P. aeruginosa* suşlarındaki direnç oranlarının artmakta olduğunu göstermektedir (15,19,20). Dündar ve ark. (15) sefoperazon-sulbaktam, piperasilin ve piperasilin-tazobaktama direncin arttığını saptamıştır. Aktaş ve ark. (20) beş yılı kapsayan çalışmalarında karbapenem, siproşoksasin, amikasin, sefepim, seftazidim ve piperasilin-tazobaktama direnç oranlarının arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki bazı direnç oranlarının yeni çalışmalardakilere yakın oranlarda bulunması, daha eski çalışmalarda bildirilen oranlardan ise genelde daha yüksek olması bu bulguyu desteklemektedir.

YBÜ'de dirençli mikroorganizmalar daha sık görülmektedir (4). Antibiyotiklerin YBÜ ve cerrahi kliniklerde daha sık kullanılıyor olması bu durumu açıklamaktadır (4,15). Çalışmamızda direnç oranlarının cerrahi kliniklerde dahili branşlara göre, YBÜ'de ise diğer kliniklere göre yüksek bulunması bu bölümlerin dirençli hastane enfeksiyon etkenlerine daha açık olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızdaki *P. aeruginosa* direnç oranları ülkemiz verileriyle uyumlu bulunmuştur. Sonuç olarak, kolay ve hızlı direnç geliştiren ve sıklıkla hastane enfeksiyonlarına yol açan etkenlerden olan *P. aeruginosa* kaynaklı olguların ampirik tedavisi için bu izolatların direnç profili iyi bilinmeli, direnç oranlarında artmanın engellenmesi için gerekli önlemler alınmalı ve hastanede antibiyotik kullanımı ile ilgili etkili politikalar geliştirilerek uygun bir enfeksiyon kontrol programı uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Zilberberg MD1, Chen J, Mody SH, Ramsey AM, Shorr AF. Imipenem resistance of Pseudomonas in pneumonia: a systematic literature review. BMC Pulm Med. 2010;10:45.
2. Strateva T1, Yordanov D. Pseudomonas aeruginosa - a phenomenon of bacterial resistance. J Med Microbiol. 2009;58(Pt 9):1133-48.
3. Yalçın AN. Yoğun bakım ünitesinde antibiyotik kullanımı ve direnç gelişimi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2:23-31.
4. Fridkin SK, Gaynes RP. Antimicrobial resistance in intensive care units. Clin Chest Med 1999; 20:303-16.
5. Livermore DM. The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy. Curr Opin Invest Drugs 2002; 3:218-24.



6. Aktepe OC, Aşık G, Çetinkaya Z ve ark. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2010; 40: 225-231.
7. Göktaş U, Yaman G, Karahocagil MK, ve ark.: Anestezi yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu etkenleri ve direnç profilinin değerlendirilmesi. Turk Yogun Bakım Dernegi Derg. 2010; 8:13-17.
8. Ertürk A, Çiçek AÇ, Köksal E ve ark.: Yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2012; 26:1-9.
9. Akduman Alaşehir E, Karadeniz A, Balıkcı A, Eren Topkaya A. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. Maltepe Tıp Dergisi. 2013; 5(3): 12-16.
10. Cesur S, Albayrak F, Birengel S, Kolcu Z, Tekeli E. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının karbapenem ve diğer beta-laktam antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2002;32(3-4):203-6.
11. Çiftçi İH, Çetinkaya Z, Aktepe OC, Arslan F, Altındiş M. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005; 35(2):98-102.
12. Tunçoğlu E, Yenişehirli G, Bulut Y. Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2009; 23(2):54-8.
13. Özyurt M, Haznedaroğlu T, Baylan O, Hoşbul T, Ardıç N, Bektöre B. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas* izolatlarında antibiyotik direnci, ANKEM Derg 2010;24(3):124-9.
14. Gültepe B, Iraz M, Ceylan A, Doymaz MZ. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotiklere direnci. ANKEM Derg 2014;28(1):32-36.
15. DüNDAR D, Sönmez Tamer G. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobiyal direnci: Üç yıllık değerlendirme. ANKEM Derg 2009; 23:17-21.
16. Fidan I, Çetin Gürelik F, Yüksel S, Sultan N. *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında antibiyotik direnci ve metallo-beta-laktamaz sıklığı. ANKEM Derg 2005; 19:68-70.
17. Ekinciöğlü P, Perçin D. Klinik *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotiklere duyarlılık durumu. Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences). 2013; 22(2): 141-149.
18. Eyigör M, Telli M, Tiryaki Y, Okulu Y, Aydın N. Yatan hastalardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 2009; 23(3): 101-105.
19. Yücel M, Yavuz T, Kaya D, Behçet M, Öztürk CE, Şahin İ. *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotiklere direnç oranlarının yıllar içinde değişimlerinin izlenmesi. ANKEM Derg 2006; 20:152-5.
20. Aktaş E, Terzi A, Külah C ve ark.: *Pseudomonas aeruginosa* izolatlarının antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirmesi: Çeşitli antibiyotiklere azalan duyarlılık. ANKEM Derg 2010; 24:188-192.
21. Akalın H. Çoklu ilaç direncinde tedavi yaklaşımı ve ilaç politikaları. ANKEM Derg 2007;21(Ek 2):186-191.



Kas İnvaziv Olmayan Mesane Karsinomlu Hastalarda Klinikopatolojik Parametrelerin Rekürrens ve Progresyonla İlişkisi

The Association Between the Clinicopathological Characteristics and the Recurrence and Progression in Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer

Gülzade Özyalvaçlı¹, Mehmet Emin Özyalvaçlı², Adnan Gücük², Hesna Müzeyyen Astarçlı¹, Uğur Üyetürk², Eray Kemahlı²

¹ Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, Bolu

² Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı, Bolu

Özet

Amaç: Bu çalışmada Abant İzzet Baysal Üniversitesi (AİBÜ) Tıp Fakültesi'nde ilk tanısı pTa ve pT1 transizyonel hücreli mesane karsinomlu hastalarda evre ve grade gibi histopatolojik parametrelerin yanısıra yaş, tümör boyutu, tümör sayısı ve re-TUR gibi klinik verilerin rekürrens ve progresyonla ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Yöntem: 2008-2013 yılları arasındaki Abant İzzet Baysal Üniversitesi'nde ilk transüretal rezeksiyon (TUR) sonrası patolojik tanısı transizyonel hücreli mesane kanseri olarak rapor edilen (pTa, pT1) ardışık 119 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastalara ait klinik veriler ve histopatolojik preparatlar AİBÜ Üroloji ve Patoloji A.D. arşivinden elde edildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hastaların 109'u erkek, 10'u bayandı. Ortalama takip süresi 30.14ay (2.86-80.74) idi. Univariate analizinde rekürrens ile tümör boyutu, grade'i, evresi, sayısı, Re-TUR ve sigara kullanımı arasında istatistiksel fark varken progresyon ile tümör grade'i, boyutu, sayısı ve sigara kullanımı arasında istatistiksel fark vardı. Multivariate analizde rekürrens belirlemede bağımsız prediktif faktörler tümör boyutu (OR: 5.26,%95CI: 1.42-19.55) ve sigara kullanımı (OR: 4.65,%95CI: 1.23-17.53) iken progresyonu belirlemede sadece tümör grade'i saptandı (OR: 5.32,%95CI 1.37-20.59). Kaplan Meier analizinde tümör boyutu <3 olan hastalar ile ≥3 cm'nin üzerindeki hastalarda tahmini rekürrens zamanı sırasıyla 14.8ay (11.41-18.31) ve 7.6 ay (5.76-9.49) iken tümör sayısı tekli grup ile çoklu grupta sırasıyla 14.43ay (6.51-22.35) ve 7.17ay (5.63-8.70) idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0.009).

Sonuç: pTa ve pT1 mesane tümörlü hastaların progresyonunu öngörmede grade'in tek başına çok önemli olduğu ve WHO 2004'te güncellenen ikili derecelendirme sisteminin bu tümörleri derecelendirmede daha kolay ve uygun olabileceği düşünülmüştür. Evrelendirmede bu tümörlerin rekürrens açısından farklılık gösterdiği ve aslında klinik olarak yüzeysel başlığı altında aynı kategoride yer almasının çok da doğru bir yaklaşım olmadığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mesane karsinomu, grade, evre, rekürrens, progresyon.

Abstract

Objective: In this study our aim was to determine the association between the histopathological (such as grade and stage) and clinical parameters (age, tumor size, the number of tumor and re-TUR) and prognosis in pTa and pT1 bladder carcinomas which diagnosed in Medical Faculty of Abant İzzet Baysal University (AIBU).

Method: In total 119 consecutive and newly diagnosed patients with pTa and pT1 bladder tumors were analyzed retrospectively between 2008 and 2013. The histopathological and clinical data were obtained from Pathology and Urology Department of AIBU.

Results: There were 109 men and 10 women in this study. The average follow-up period was 30.14 months (2.86-80.74). There was statistically significant difference between recurrence and tumor size, grade, stage, the number of tumors, re-TUR and smoking; as well as between progression and grade, tumor size, the number of tumors and smoking in univariate analyses. The independent predictive markers were tumor size (OR: 5.26, %95CI: 1.42-19.55) and smoking (OR: 4.65,%95CI: 1.23-17.53) in recurrence and only grade (OR: 5.32,%95CI 1.37-20.59) in progression according to multivariate analyses. The estimated recurrence time was respectively 14,8 months (11.41-18.31) and 7,6 months (5.76-9.49) in the size of tumor <3 and ≥3 cm and 14.43 months (6.51-22.35) and 7.17 months (5.63-8.70) in single group of tumor numbers and multiple group of tumor numbers. There were statistically significant differences between groups (p=0.009).

Conclusion: Grade is independent predictor of pTa and pT1 bladder cancer progression. Our thought that the using of 2004 World Health Organization (WHO) binary grading system is easy and convenient in bladder cancer grading. The nomenclature of pTa and pT1 bladder tumors as superficial tumors is not very accurate approach due to staging of these tumors shows differences in recurrence.

Keywords: Bladder cancer, grade, stage, recurrence, progression.

Giriş

Mesane karsinomu ürotalyal neoplaziler içerisinde en sık görülen tümördür (1). Mesane kanseri gelişimi multifaktöryeldir. Sigara içimi ve çeşitli kimyasal ajanlara maruziyet bunlar içerisinde en önemlileridir (2). Ancak mesane kanseri klinik gidişatı öngörülemeden bir hastalıktır (3). Bu kanserlerin yaklaşık %75'i tanı

anında mesanenin mukozasına (Ta) veya lamina propriaya (T1) sınırlı olmakla birlikte bunların bir kısmı ilerleyerek kas invaziv olabilmektedir. Ayrıca tanı anında lamina propria invazyonu olan ve daha sonra progresyon göstererek kasa invaziv hale gelen hastaların prognozu, ilk tanısı kas invaziv olanlardan daha kötüdür (4, 5).

İletişim Bilgisi / Correspondence

Yard. Doç. Dr. Gülzade Özyalvaçlı, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı, Bolu

E-mail: gulzade78@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 20.12.2014 Kabul tarihi / Accepted: 21.01.2015

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Yok / None

Tablo 1: Rekürrens ve progresyon açısından hastaların univariate analiz sonuçları

Değişkenler	Rekürrens			Progresyon			
	Var	Yok	p	Var	Yok	p	
Yaş	≤ 65	13(%28.3)	22(%30.1)	0.720	3(%21.4)	32(%30.5)	0.721
	> 65	33(%71.2)	50(%68.5)		11(%78.6)	72(%68.6)	
Cinsiyet	Kadın	2(%4.3)	8(%11)	0.206	0(%)	10(%9.5)	0.228
	Erkek	44(%95.7)	65(%89)		14(%100)	95(%90.5)	
Grade	Low	20(%43.5)	63(%86.3)	<0.001	4(%28.6)	79(%75.2)	<0.001
	High	26(%56.5)	10(%13.7)		10(%71.4)	26(%24.8)	
Evre	pTa	9(%19.6)	29(%39.7)	0.022	4(%28.6)	34(%32.4)	0.774
	pT1	37(%80.4)	44(%60.3)		10(%71.4)	71(%67.6)	
Tümör boyut	< 3 cm	23(%50.0)	65(%89.0)	<0.001	6(%42.9)	82(%78.1)	0.005
	≥ 3 cm	23(%50.0)	8(%11.0)		8(%57.1)	23(%21.9)	
Tümör sayısı	Tekli	30(%65.2)	66(%90.4)	0.001	7(%50.0)	89(%84.8)	0.002
	Çoklu	16(%34.8)	7(%9.6)		7(%50.0)	16(15.2)	
Re-TUR	Yok	34(%73.9)	68(%93.2)	0.003	11(%78.6)	91(%86.7)	0.416
	Var	12(%26.1)	5(%6.8)		3(%21.4)	14(%13.3)	
BCG uygulananımı	Yok	34(%73.9)	57(%78.1)	0.602	12(%85.7)	79(%75.2)	0.385
	Var	12(%26.1)	16(%21.9)		2(%14.3)	26(%24.8)	
Mitomisin uygulananımı	Yok	39(%84.8)	68(%93.2)	0.140	14(%100)	93(%88.6)	0.182
	Var	7(%15.2)	5(%6.8)		0(%)	12(%11.4)	
Sigara kullanımı	Yok	17(%40.5)	6(%16.2)	0.018	0(%)	23(%34.3)	0.016
	Var	25(%59.5)	31(%83.8)		12(%100)	44(%65.7)	

Not: 1 hastanın yaşına ulaşılamadı. BCG:Bacillus-Calmette Guerin

Tablo 2: Rekürrens açısından hastaların multivariate analiz değerlendirmesi

Değişkenler	Reference	Multivariate analysis		
		OR	95% CI	P
Yaş	≥65*	0.73	0.20-2.63	0.629
Cinsiyet	Erkek	0.45	0.06-3.19	0.428
Tümör boyutu	≥ 3 cm	5.26	1.42-19.55	0.013
Grade	High	4.93	1.44-16.86	0.011
Re-TUR		2.20	0.54-8.90	0.273
Sigara		4.65	1.23-17.53	0.024

Yapılan çalışmalarda ilk TUR materyali muskularis propria içerse de re-TUR veya radikal sistektomi sonrası evre yükselmesi oranları %20-%30 arasında bulunmuştur (6). Prognozu belirleyen en önemli özellikler ise histolojik grade ve evre dir. Bu tümörler histopatolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 2004 yılında güncellediği grade'leme sistemine göre low grade ve high grade olarak derecelendirilir. Bu tümörlerde kullandığımız en yaygın evreleme sistemi ise 2009 TNM (Tümör, Nod, Metastaz) evrelemesidir (7).

Günümüzde mesane karsinomlarının klinik gidişatını öngörebilme açısından farklı moleküler ve immünohistokimyasal çalışmalar bulunsa da rekürrens ve progresyonu tahmin etmede European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC)'nin skorlama ve risk tablosu kullanılmaktadır. Hastaların takip ve tedavisini belirlerken klinisyenler tümör çapı, grade'i ve evresi gibi prognostik parametreleri ve kategorize edilmiş risk gruplarını göz önünde bulundurmaktadırlar (8).

Bu çalışmada AİBÜ Tıp Fakültesi'nde ilk tanısı pTa ve pT1 olan transizyonel hücreli mesane karsinomlu hastalarda evre ve grade gibi histopatolojik parametrelerin yanısıra yaş, tümör boyutu, tümör sayısı ve re-TUR gibi klinik verilerin rekürrens ve progresyonla ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

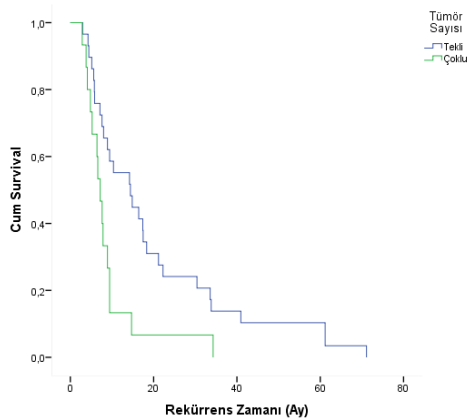
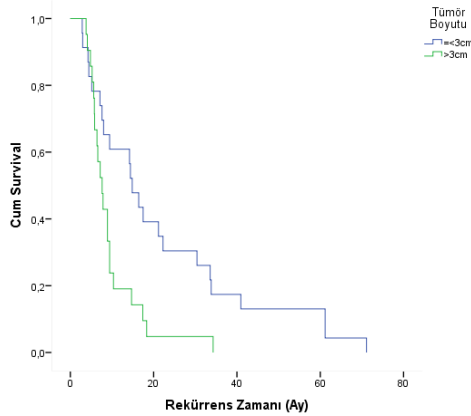
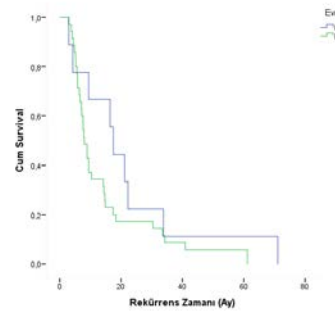
2008-2013 yılları arasındaki Abant İzzet Baysal Üniversitesi'nde ilk transüretal rezeksiyon (TUR) sonrası patolojik tanısı transizyonel hücreli mesane kanseri olarak rapor edilen (pTa, pT1) ardışık 119 hasta retrospektif olarak değerlendirmeye alındı. Bu hastalara ait klinik veriler (yaş, cinsiyet, grade, evre, sigara kullanımı, tümör boyutu ve sayısı, karsinoma in situ (CIS) varlığı, re-TUR, operasyon sonrası immunoterapi ve kemoterapi tedavisi) ve histopatolojik preparatlar Abant İzzet Baysal Üniversitesi Üroloji ve Patoloji Ana Bilim Dalı arşivinden elde edildi. Olguların arşivde bulunan parafin bloklarından 3-5 µm kalınlığında kesitler alınarak değerlendirildi. Tüm tümörler World Health Organization (WHO)/ International Society of Urological Pathology (ISUP) (2004)'e göre düşük dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere derecelendirildi. Tümör evresi Union For International Cancer Control (UICC) 2009 TNM kalsifikasyonuna göre pTa ve pT1 olarak evrelendirildi.(9) CIS mevcudiyeti olan hasta sayısının çok az olmasından dolayı CIS içeren hastalar çalışma dışı tutuldu. Operasyon sonrası 6 hafta immunoterapi alan hastalar veya tek doz intravezikal kemoterapi alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bunun dışında kalanlar çalışma dışında tutuldu.



Tablo 3: Progresyon açısından hastaların multivariate analiz değerlendirilmesi

Değişkenler	Reference	Multivariate analysis		
		OR	95% CI	P
Yaş	≥65*	1.63	0.39-6.8	0.502
Grade	High	5.32	1.37-20.59	0.015
Tümör boyutu	≥ 3 cm	2.32	0.64-8.44	0.202

Rekürrens ilk operasyondan sonra tekrarlayan herhangi bir patolojik evredeki transisyonel hücreli mesane tümörü olarak değerlendirildi. Re-TUR ise tam bir transüretal rezeksiyondan 2-6 hafta sonra yapılan TUR olarak değerlendirildi. Progresyon, ilk operasyon sonrası rekürrens gösteren tümörün patolojik evresinin artması olarak değerlendirildi.



İstatistiksel Metodlar

İstatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY) yazılımı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı için Kolmogorov-Smirnov testis kullanıldı. Değişkenlerin rekürrens ve progresyon açısından istatistiki anlamlı farkının bulunup bulunmadığı Ki-kare testi ile değerlendirildi. Tümör özellikleri, Re-TUR, BCG kullanımı, Mitomisin kullanımı ve sigara kullanımı ile rekürrens ve progresyon arasındaki korelasyon Spearman's Rank korelasyon testi ile bakıldı. Önceki analizde belirlenen olası faktörlerde rekürrens ve progresyon için bağımsız prediktif değerleri belirlemek için Lojistik regresyon analizi kullanıldı. Sonuçlar odds oranı (OR) ve %95 güven aralığı (CI) olarak ifade edildi. P<0.05 olanlar istatistiki olarak anlamlı kabul edildi. sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. Ayrı bir log rank analizi kullanılarak rekürrenste tümör özellikleri, Re-TUR, BCG kullanımı, Mitomisin kullanımı ve sigara kullanımının bağımsız etkileri değerlendirildi.

Tablo 4: Kaplan Meier analizine göre prognostik faktörlerin rekürrens zamanları

Değişkenler	Tahmini Süre	95% Confidence Interval	P	
Tümör Boyutu	< 3 cm	14.8	11.41-18.31	0.009
	≥ 3 cm	7.6	5.76-9.49	
Evre	pTa	17.5	14.32	0.163
	pT1	7.99	6.47-9.51	
Grade	Low	10.36	0-25.62	0.071
	High	7.86	6.18-9.53	
Tümör Sayısı	Tekli	14.43	6.51-22.35	0.009
	Çoklu	7.17	5.63-8.70	
Re-TUR	Yok	9.44	5.87	0.985
	Var	7.99	5.29-10.69	
BCG	Yok	9.44	6.38-12.49	0.680
	Var	8.91	6.40-11.43	
Mitomisin	Yok	8.91	7.16-10.66	0.721
	Var	7.59	0.97-14.22	

Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 109'u erkek, 10'u bayan hastaydı. Ortalama takip süresi 30.14 ay (2.86-80.74) idi.

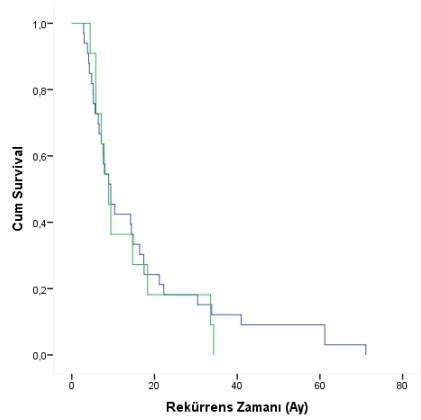
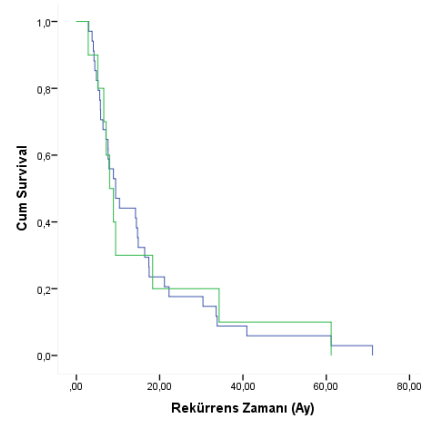
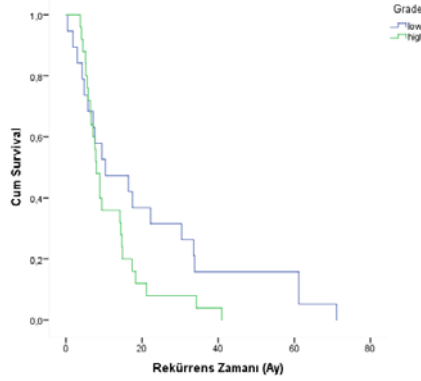
Spearman's korelasyon testine göre rekürrens ile tümör boyutu ($r=0.43$, $p<0.001$), tümör sayısı ($r=0.31$, $p=0.001$), tümör evresi ($r=0.21$, $p=0.022$), tümör grade'si ($r=0.454$, $p<0.001$), Re-TUR uygulanımı ($r=0.27$, $p=0.003$) ve sigara kullanımı ($r=0.27$, $p=0.018$) arasında pozitif korelasyon vardı. Fakat BCG ve Mitomisin kullanımı ile anlamlı korelasyon saptanmadı. Yine spearman's korelasyon testine göre progresyon ile tümör grade'si ($r=0.327$, $p<0.001$), tümör boyut ($r=0.26$, $p=0.005$), tümör sayı ($r=0.28$, $p=0.002$) ve sigara kullanımı ($r=0.27$, $p=0.016$) arasında pozitif korelasyon vardı. Fakat tümör evresi, Re-TUR, BCG ve

Mitomisin uygulanımı ile anlamlı korelasyon saptanmadı. Univariate analiz sonuçlarına göre rekürrens ile tümör boyutu, grade'si, evresi, sayısı, Re-TUR ve sigara kullanımı arasında istatistiki olarak anlamlı fark vardı. Aynı analiz sonuçlarına göre progresyon ile tümör grade'si, boyutu, sayısı ve sigara kullanımı arasında istatistiki anlamlı fark vardı (Tablo 1).

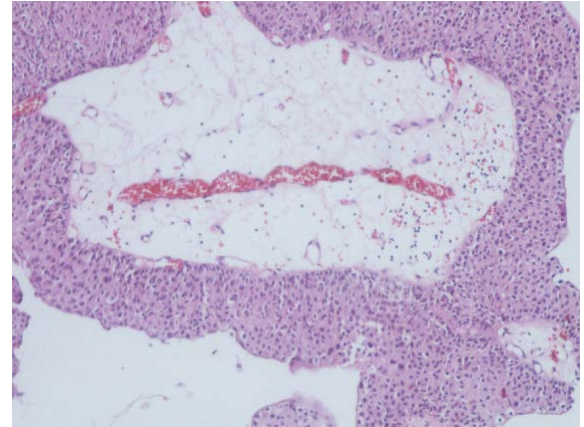
Multivariate logistic regresyon analizi sonuçlarına göre rekürrensi belirlemede bağımsız prediktif faktörler tümör boyutu (OR:5.26, %95 CI:1.42-19.55) ve sigara kullanımı (OR:4.65, %95 CI:1.23-17.53) idi (Tablo 2). Yine bu analize göre progresyonu belirlemede bağımsız prediktif faktör sadece tümör grade'si olarak saptandı (OR:5.32, %95 CI 1.37-20.59) (Tablo 3). Univariate analizde istatistiki olarak anlamlı çıkan tümör sayısı ile boyutu arasında ve tümör grade'i ile evresi



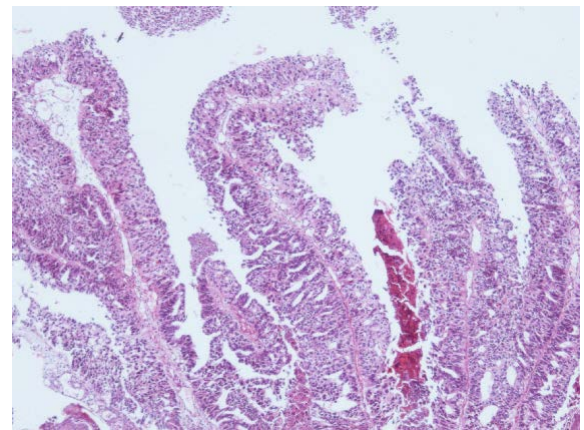
arasında anlamlı korelasyon olduğundan dolayı multivariate analizde sadece tümör boyutu ve grade'si değerlendirildi. Aynı zamanda univariate analiz değerlendirmesinde progresyon gösteren grupta kadın hastaların ve sigara içen hastaların sayısının sıfır olması nedeniyle multivariate analiz yapılırken cinsiyet ve sigara kullanımı istatistiğe alınmamıştır.



rekürrens zamanı 14.8 ay (11.41-18.31) iken 3 cm'nin üzerindeki hastalarda bu süre 7.6 ay (5.76-9.49) idi. Her iki grup arasında rekürrens zamanı açısından istatistiki anlamlı fark vardı (p=0.009) (Figür 1). Aynı analize göre tümör sayısı tekli olan hasta grubunda rekürrens zamanı 14.43 ay (6.51-22.35) iken çoklu sayıda tümürlü hasta grubunda bu süre 7.17 ay (5.63-8.70) idi (Figür 2). Her iki grup arasında rekürrens zamanı açısından istatistiki anlamlı fark vardı. (p=0.009) Rekürrens zamanı diğer parametreler açısından değerlendirildiğinde istatistiki anlamlı fark saptanmadı (Figür 3,4,5,6,7) (Tablo 4). Progresyon gösteren hastaların hiçbirinde bu analize göre istatistiki anlamlı fark saptamadık.



Resim 1. İnvaziv olmayan düşük dereceli (pTa, Low grade) bir ürotelyal karsinom (Hematoksilen/Eozin, x100)



Resim 2. İnvaziv yüksek dereceli (pT1, high grade) bir ürotelyal karsinom (Hematoksilen/Eozin, x40)

Kaplan Meier analizine göre tümör boyutunun 3 cm'nin altında olduğu hastalarda tahmini

Tartışma

EORTC'nin 2006 yılında klinisyenler için hazırladığı risk cetveline göre pTa ve pT1 transizyonel hücreli karsinomlarda bir yılda görülen ortalama rekürrens oranı %15-61 iken progresyon için bu oran %1-17 arasında bulunmuştur (10). Bu çalışmada multivariate analize göre klinikopatolojik parametrelerden yalnızca tümör sayısı, tümör çapı, rekürrens zamanı, evre, karsinoma in situ varlığı ve grade'in rekürrens ve progresyonu öngörmede anlamlı bağımsız belirteçler olduğunu göstermiş ve tüm bunları kapsayan bir risk cetveli hazırlamışlardır. Bu cetvele göre total skoru 0 olanlar en iyi prognozu, 23 olanlar ise en kötü prognozu gösteren hasta grubu olarak değerlendirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda hastanemizdeki yüzeysel mesane tümörlü (pTa ve pT1) hastaların rekürrens ve progresyonunu belirlemede karsinoma in situ hariç bahsedilen prognostik faktörlerin rolü araştırılmıştır.

Mesane tümörlerinin derecelendirilmesiyle ilgili farklı yaklaşımlar mevcuttur. 1972 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre transizyonel hücreli karsinomlar Grade I, Grade II ve Grade III olarak derecelendirilmişlerdir.(11) 2004'te ise WHO ve International Society of Urologic Pathologists (ISUP) tarafından kabul gören standard sınıflama sistemine göre bu tümörü oluşturan hücreler; nükleer çap, şekil, kromatin yapısı, nükleol belirginliği, mitoz varlığı ve şemsiye hücrelerinin durumu referans alınarak low grade ve high grade olarak ayrılmaktadır (12). Çalışmamızdaki tümör derecelendirmesi ikili sisteme göre yapılmış olup grade ile rekürrens ve progresyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Multivariate analize göre grade, progresyonu saptamada bağımsız prediktif faktördür. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Burger ve arkadaşları da high grade tümörlerin rekürrens ve progresyon göstermede low grade tümörlere göre istatistiksel olarak daha yüksek risk taşıdığını saptamışlardır.(13) Aynı zamanda çalışmamızda tümör derecesi ile evre arasında da istatistiksel anlamlı ilişki vardır. Yani düşük dereceli tümörler yüksek dereceli tümörlere göre daha az invazyon göstermişlerdir. Bu sonuçların anlamlı çıkması nedeniyle rutin pratikte

mesane tümörlerinde ikili derecelendirme sistemini kullanmanın patoloğlar açısından daha kolay ve etkili bir metod olduğunu düşünmekteyiz.

Histopatolojik olarak belirlenen tümör evresinin de rekürrens ve agresif gidiş ile ilişkili olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (14-16). Her ne kadar pTa ve pT1 tümörler klinik olarak yüzeysel mesane tümörleri olarak tanımlansa da aslında bu iki antitenin biyolojik davranışı birbirinden farklıdır. pT1 tümörlerde tümör bazal membranı aşmış lamina propria girmiştir ve bu tümörler kas tabakasını infiltre etmemiş olsa da bazı çalışmalara göre progresyon açısından pTa tümörlere göre daha yüksek risk taşırlar (16). Bizim çalışmamızda ise evre ile rekürrens arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki varken, bu ilişki progresyonda saptanmamıştır.

Çalışmamızda klinik parametrelerden tümör boyutu, tümör sayısı ve sigara kullanımı ile hem rekürrens hem de progresyon açısından istatistiksel anlamlı ilişki bulunurken re-TUR ile yalnızca rekürrens arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Multivariate analize göre tümör çapı ve sigara içimi rekürrensi göstermede bağımsız prediktif faktörlerdir. Lutzeyer ve arkadaşlarının 315 olguluk çalışmasında bizim sonuçlarımıza benzer şekilde multifokal tümörlerin soliter tümörlere göre daha çok progresyon gösterdiği saptanmıştır (16). Çalışmamızda tümörsüz geçirilen süre, soliter tümörü olan ve küçük boyuta sahip tümörlerde, multifokal ve büyük boyutlu tümörlere göre daha uzundur. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Flamm ve arkadaşlarının 345 hastayı retrospektif olarak incelediği çalışmada rekürrenssiz geçen zamanın multifokal tümörlerde daha kısa olduğu gösterilmiştir (17).

Sigaranın mesane karsinomunda kötü prognostik faktör olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (18-20). Bu çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda sigara kullanımının dozu ve süresi tam olarak tesbit edilememekle birlikte sigara kullanan kişilerde kullanmayanlara göre rekürrens ve progresyon oranları istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.



Sonuç olarak hastanemizdeki pTa ve pT1 mesane tümürlü hastaların progresyonunu öngörmeye grade'in tek başına çok önemli olduğu ve WHO 2004'te güncellenen ikili derecelendirme sisteminin bu tümörleri derecelendirmede daha kolay ve uygun olabileceği düşünülmüştür. Yine evrelendirmede bu tümörlerin rekürrens açısından farklılık gösterdiği ve aslında klinik olarak yüzeysel başlığı altında aynı kategoride yer almasının çok da doğru bir yaklaşım olmadığı sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol.* 2009 Jun;27(3):289-293.
2. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA.* 2011 Aug 17;306(7):737-745.
3. Mungan NA, Kiemeny LA, van Dijck JA, van der Poel HG, Witjes JA. Gender differences in stage distribution of bladder cancer. *Urology.* 2000 Mar;55(3):368-371.
4. van den Bosch S, Alfred Witjes J. Long-term cancer-specific survival in patients with high-risk, non-muscle-invasive bladder cancer and tumour progression: a systematic review. *Eur Urol.* 2011 Sep;60(3):493-500.
5. Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BW, Kiemeny LA, Witjes JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol.* 2004 Mar;45(3):292-296.
6. Shapur NK, Katz R, Pode D, Shapiro A, Yutkin V, Pizov G, et al. Is radical cystectomy mandatory in every patient with variant histology of bladder cancer. *Rare Tumors.* 2011 Apr 4;3(2):e22.
7. Cheng L, Montironi R, Davidson DD, Lopez-Beltran A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol.* 2009 Jun;22 Suppl 2:S70-95.
8. Bertz S, Otto W, Denzinger S, Wieland WF, Burger M, Stohr R, et al. Combination of CK20 and Ki-67 immunostaining analysis predicts recurrence, progression, and cancer-specific survival in pT1 urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2014 Jan;65(1):218-226.
9. Kilicli-Camur N, Kilicaslan I, Gulluoglu MG, Esen T, Uysal V. Impact of p53 and Ki-67 in predicting recurrence and progression of superficial (pTa and pT1) urothelial cell carcinomas of urinary bladder. *Pathol Int.* 2002 Jul;52(7):463-469.
10. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006 Mar;49(3):466-465; discussion 475-467.
11. FK Mostofi: Histological typing of urinary tumors, In: Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H (Eds): World Health Organization, 10th edition, Geneva 1973.
12. Epstein JI: Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. In: Epstein JI, Eble JN, Sesterhenn I, Sauter G (Eds): World Health Organization Classification of Tumors. IARC Press, Lyon, France 2004:93
13. Burger M, Denzinger S, Wieland WF, Stief CG, Hartmann A, Zaak D. Does the current World Health Organization classification predict the outcome better in patients with noninvasive bladder cancer of early or regular onset? *BJU Int.* 2008 Jul;102(2):194-197.
14. Moyano Calvo JL, Romero Diaz A, Ortiz Gamiz A, Sanchez Sanchez E, Blanco Palenciano E, Arribas Rodriguez JM, et al. [The prognostic factors in T1 superficial bladder carcinoma. Our experience]. *Arch Esp Urol.* 1999 Jun;52(5):465-470.
15. Portillo Martin JA, Val Bernal F, Garijo Ayenza F, Buelta Carrillo L, Martin Garcia B, Hernandez Rodriguez R, et al. [Prognostic factors in 243 transitional carcinomas of the bladder (II): microscopic parameters of the tumor and staging]. *Arch Esp Urol.* 1991 Mar;44(2):161-168.
16. Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. *J Urol.* 1982 Feb;127(2):250-252.
17. Flamm J, Havelec L. Factors affecting survival in primary superficial bladder cancer. *Eur Urol.* 1990;17(2):113-118.
18. Rink M, Furberg H, Zabor EC, Xylinas E, Babjuk M, Pycha A, et al. Impact of smoking and smoking cessation on oncologic outcomes in primary non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2013 Apr;63(4):724-732.
19. Lammers RJ, Witjes WP, Hendricksen K, Caris CT, Janzing-Pastors MH, Witjes JA. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2011 Oct;60(4):713-720.
20. Rink M, Xylinas E, Babjuk M, Hansen J, Pycha A, Comploj E, et al. Impact of smoking on outcomes of patients with a history of recurrent nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2012 Dec;188(6):2120-2127.



Yetişkin Hastalarda Deri Biyopsilerinin Klinik Özellikleri ve Klinikopatolojik Korelasyonu

Clinical Features and Clinicopathological Correlation of the Skin Biopsies in Adult Patients

Bilal Sula¹, Haydar Uçak¹, Mustafa Arıca¹, Gül Türkçü²

¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

Özet

Amaç: Bu çalışmada Üniversitemiz Dermatoloji Polikliniği'nde erişkin hastalardan alınan deri biyopsilerinde cinsiyet, yaş, ön tanı sayısı ve ön tanılar ile patolojik tanıları arasındaki histopatolojik korelasyonu saptamayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmamızda Ocak 2008-Aralık 2013 tarihleri arasında Üniversitemiz Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'nde alınan, 774 erişkin hastanın deri biyopsisi raporları geriye dönük olarak incelendi. Bilgilerine tam olarak ulaşılan 239 hasta çalışmaya dahil edildi. Elde edilen sonuçlar, ön tanı ve tanı korelasyonu açısından istatistiksel olarak değerlendirildi. Belirtilen ön tanılar ile elde edilen tanı arasında benzerlik mevcutsa korelasyon pozitif olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmada 17-102 yaş arasında, 122'si (%51) kadın, 117'si (%49) erkek toplam 239 hasta incelendi. Biyopsi alınma sıklığı en sık %29.3 ile 17-29 yaş grubunda bulundu. Hastalar ön tanı-tanı korelasyonu açısından değerlendirildiğinde 94 hastada birinci ön tanı ile korelasyon (%39.3), 46 hastada (19.2) ikinci ön tanı ile korelasyon, 22 hastada (%9.2) üçüncü ön tanı ile korelasyon mevcuttu. Buna karşın 61 hastada (%25.5) ön tanılar ile patolojik tanı arasında uyumsuzluk mevcuttu. Çalışmamızda 178 hastada (%74.4) klinikopatolojik korelasyon saptandı. Biyopsi sonucuna göre en sık görülen hastalıklar dermatitler ve allerjik hastalıklar %22.2 (n=53) grubu idi.

Sonuç: Klinikopatolojik korelasyonun daha yüksek olması için patolog ve klinisyenler daha iyi ve ayrıntılı bilgi paylaşımında bulunmalıdır. Lüzum halinde her iki uzmanlık dalının hastaları birlikte değerlendirmelerinin daha iyi sonuç vereceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Dermatopatoloji, erişkin hasta, klinikopatolojik korelasyon.

Abstract

Objective: In this study, we aimed to determine sex, age, number of preliminary diagnosis and histopathological correlation between pathological diagnosis and preliminary diagnosis in the skin biopsies from adult patients in dermatology outpatient clinic of our university.

Method: In the study, 774 adult patients' skin biopsy reports who consulted to dermatology outpatient clinic of our university from January 2008-December 2013 were analyzed retrospectively. Two hundred thirty nine patients whose information were reached fully were included in the study. The obtained results were evaluated statistically according to preliminary diagnosis and diagnosis correlation. Correlation was considered positive if there is an overlap between preliminary diagnosis and diagnosis.

Results: A total of total 239 patients, 122 female (51%) and 117 male (49%), between ages of 17 to 102 years were investigated. The frequency of biopsy was found most often in the 17-29 (29.3%) age group. When the patients were evaluated in terms of the correlation between preliminary diagnosis-diagnosis, first preliminary diagnosis and pathology correlation was positive in 94 (39.3%) patients, 46 (19.2%) patients for second preliminary diagnosis and 22 (9.2%) patients for third diagnosis. In contrast, there was present mismatch between the pathologic diagnose and preliminary diagnosis in 61 patients (25.5%). In our study, there was a clinicopathological correlation in 178 patients (74.4%). The most common diseases were dermatitis and allergic diseases (22.2%, n = 53) according to biopsy results.

Conclusion: Pathologists and clinicians may share their informations to increase clinicopathological correlation. In case of need both specialties should evaluate patients together, in this way we think that we get better results.

Keywords: Adult patient, clinicopathologic correlation, dermatopathology.

Giriş

Deri biyopsisi incelemesi dermatolojide tanı amacıyla sıkça kullanılan testlerden birisidir (1). Dermatopatoloji; deri hastalıklarının tanısında, etiolojisinin belirlenmesinde, patogenezin tanımlanmasında ve hastalığın evrelerinin takibinde kullanılabilir (2). Deri hastalıklarında tanı, klinik özelliklerin yanında histopatolojik bulgularla desteklenerek konul-

maktadır (3). Bunun yanında, doğru ve hızlı bir tanı için histopatolojik incelemeyi yapan kişiye iyi bir klinik bilgi sunulması önem taşımaktadır (4).

Biz bu çalışmada kliniğimizde erişkin hastalardan alınan deri biyopsilerinde cinsiyet, yaş, ön tanı çeşitliliği ve ön tanılar ile tanıları



arasındaki histopatolojik korelasyonu saptamayı amaçladık.

Tablo I: Hastaların demografik ve klinik verileri

Parametre	Hasta (n)	%
Cinsiyet		
Erkek	117	49
Kadın	122	51
Yaş		
17-29 yaş	70	29.3
30-39 yaş	50	20.9
40-49 yaş	48	20.1
50-59 yaş	32	13.4
60-69	19	7.9
≥70	20	8.4
Öntanı ile uyum		
1.öntanı ile uyum	94	39.3
2.öntanı ile uyum	46	19.2
3.öntanı ile uyum	22	9.2
Diğer öntanılar ile uyum	16	6.7
Uyumsuz	61	25.5
Hastalıklar		
Dermatitler ve allerjik hastalıklar	53	22.2
İnflamatuvar hastalıklar	45	18.8
Tümöral hastalıklar	20	8.4
Kollajen doku hastalıkları	17	7.1
Vezikülobüllöz hastalıklar	12	5.0
Enfeksiyon hastalıkları	11	4.6
Vaskülitler	6	2.5
Pigmentasyon bozuklukları	5	2.1
Keratinizasyon bozuklukları	5	2.1
Nötrofilik dermatozlar	3	1.3
UV kaynaklı hastalıklar	3	1.3
Diğer	59	23.8

Materyal ve Metod

Bu çalışmada Ocak 2008-Aralık 2013 tarihleri arasında Üniversitemiz Dermatoloji Polikliniği'nde alınan ve histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderilen 17 yaş ve üstü hastalara ait 774 deri biyopsisi örneği

retrospektif olarak incelendi. Hastane kayıt sistemi değişimi sırasında ortaya çıkan aksaklıktan dolayı bilgileri tam olarak saptanamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bilgilerine tam olarak ulaşılan 239 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, ön tanı sayıları, ön tanıları ve patolojik tanıları kaydedildi. Hastaların yaş dağılımı, tanılara göre yaş ve cinsiyet dağılımı, tanılar görülme sıklığı ve ön tanı ve patolojik tanı arasında klinikopatolojik korelasyon durumu istatistiksel olarak değerlendirildi. Patolojik tanıya göre hastalıklar inflamatuvar dermatozlar (psoriasis, liken planus, pitriyazis rozea, pitriyazis likenoides kronika, liken planopilaris), vezikülobüllöz hastalıklar (pemfigus, büllöz pemfigoid, IgA dermatozu), konnektif doku hastalıkları (diskoid lupus eritematozus, skleroderma, morfea), enfeksiyon hastalıkları (mantar enfeksiyonları, eritrazma, skabiyes, follikülit, pitriyosporum folliküliti), pigmentasyon bozuklukları (post enflamatuvar hiperpigmentasyon, friksiyonel melanozis, Laugier Hunziker sendromu, inkontinensiya pigmenti), vaskülitler, tümörler (benign, malign, premalign), UV kaynaklı hastalıklar (polimorf ışık erüpsiyonu, solar elastoz, aktinik dermatit), dermatitler ve allerjik hastalıklar (ürtiker, allerjik kontakt dermatit, atopik dermatit, egzema, ilaç erüpsiyonu, kontakt dermatit, nümüler dermatit, prurigo nodularis, subakut prurigo, seboreik dermatit, nörodermatit, granümatöz dermatit, eritema giratum repens, eritema kronikum perstans, eritema multiforme), keratinizasyon bozuklukları (Darier, keratoderma, Kyrle, porokeratoz), nötrofilik dermatozlar (sweet, Jessnier lenfositik infiltrasyon) ve diğerleri (nevüsler, akne, rozasea, sebace hiperplazi, atrofoderma, amiloidoz, kutis versus girata, lipoid proteinöz, skleromiksödem, romatoid nodül, eritema nodozum, lupus miliyaris vs.) şeklinde sınıflandırıldı.

Klinikopatolojik korelasyon için patoloji sonucu ile birinci ön tanı, ikinci ön tanı, üçüncü ön tanı ve diğer ön tanılar ile uyumluluk varlığı değerlendirildi. Patoloji sonucu ile ön tanılar arasında korelasyon yoksa uyumsuz olarak kaydedildi. Uyumsuz grubuna ayrıca histopatolojik olarak mikroskopik bulguların olduğu ancak herhangi bir tanının olmadığı



vakalar da dahil edildi. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. p değeri 0.05'den küçük bulunan sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada; yaşları 17-102 yıl arasında değişen, 122'si (%51) kadın, 117'si (%49) erkek toplam 239 hastanın arşiv kayıtları incelendi. Hastaların yaşlarına göre biyopsi alınma sıklığı; en sık %29.3 (70 hasta) ile 17-29 yaş grubunda görüldü. Diğer yaş gruplarında ise bu oran sırasıyla 30-39 yaş grubunda %20.9 (50 hasta), 40-49 yaş grubunda %20.1 (48 hasta) idi. Diğer yaş gruplarında biyopsi alma sıklığı dekatlar ilerledikçe azalmaktaydı. En az biyopsi alınan yaş grubu ise 70-102 arası dönemdi (% 8.4, 20 hasta).

Dermatoloji kliniğinden gönderilen biyopsilerde 17 hastada 1 ön tanı (%7.1), 31 hastada 2 ön tanı (%13), 57 hastada 3 ön tanı (%23.8), 63 hastada 4 ön tanı (%26.4), 46 hastada 5 ön tanı (%19.2), 16 hastada 6 ön tanı (%6.7), 6 hastada 7 ön tanı (%2.5), 2 hastada 8 ön tanı (%0.8) ve 1 hastada 9 ön tanı (%0.4) mevcuttu. Hastalar ön tanı-tanı korelasyonu açısından değerlendirildiğinde 94 hastada birinci ön tanı ile korelasyon (%39.3) saptanırken 46 hastada (19.2) ikinci ön tanı ile, 22 hastada (%9.2) üçüncü ön tanı ile ve 16 (%6.7) hastada diğer ön tanı ile korelasyon bulundu. Birinci öntanı ile uyumluluk olan grupta en sık inflamatuvar dermatozlar (%27.7), tümörler (%19.1) ve dermatitler-allergik hastalıklar (%16) saptanırken istatistiksel olarak anlamlılık sadece inflamatuvar dermatozlar grubunda (p=0.005) mevcuttu. Buna karşın 61 hastada (%25.5) ön tanı ile patolojik tanı arasında uyumsuzluk mevcuttu. Uyumsuz olarak değerlendirilen bu vakalarda istatistiksel olarak anlamlı bir hastalık grubu saptanmadı.

Biyopsi sonucunda tanı konulan 239 hastada, hastalık grupları içinde birinci sırada %22.2 (n=53) ile dermatitler ve allergik hastalıklar görülürken bunu sırasıyla inflamatuvar hastalıklar (n=45), tümöral hastalıklar (n=20), kollajen doku hastalıkları (n=17), vezikülobüllöz hastalıklar (n=12), enfeksiyon hastalıkları (n=11) ve pigmentasyon hastalıkları (n=5)

izlemekteydi. En sık görülen hastalıklar olan dermatitler ve allergik hastalıklar grubunda yaş ortalaması 43.5±16.2 yıl, inflamatuvar hastalık grubunda 42.1±16.2 yıl, tümörlerde 42.2±14.0 yıl ve kollajen doku hastalıklarında 38.4±13.7 yıl olarak bulundu. En sık görülen hastalıklar olan dermatitler ve allergik hastalıklar (erkek:21, kadın:32) ile inflamatuvar hastalıklarda (erkek:25, kadın:20) cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir dağılım görülmedi (sırasıyla p=0.123, p=0.325). Hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tartışma

Deri biyopsisi; kolay uygulanabilen, lüzum halinde histopatolojik inceleme için immünfloresan ve immünperoksidaz gibi ileri tekniklerin uygulanabildiği, bazen tanı amacıyla bazen de hastalığın evrelemesi ve uygulanan tedaviye yanıtın değerlendirildiği klinikte dermatologlar tarafından sıkça kullanılan bir yöntemdir. Biz de bu çalışmada kliniğimizde alınan deri biyopsilerinde klinikopatolojik korelasyon oranlarını saptamayı amaçladık.

Biz çalışmamızda 178 hastada (%74.4) klinikopatolojik korelasyon saptadık. Bu oran ilk 3 ön tanı ile korelasyon arandığında %67.3'e gerilemekteydi. Literatüre bakıldığında Çalka ve ark. (2)'nin yaptığı çalışmada bu oranın ilk 3 ön tanı ile korelasyonda %67,2 olduğu, tüm ön tanı ile korelasyon değerlendirildiğinde ise bu oranın %86,8 olduğu görülmüştür. Dilek ve ark. (5) ise ilk üç tanı ile korelasyonu %73,6 olarak bulmuştur. Aslan ve ark. (6) 3949 hasta ile yaptıkları geniş ölçekli bir çalışmada klinikopatolojik korelasyonu %76,8 olarak bildirmiştir. Dolayısıyla çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile benzerlik göstermekteydi. Klinikopatolojik korelasyon oranının artırılmasında dermatolog-patolog iş birliğinin ne denli önemli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Rajartnam ve ark. (7) çalışmalarında klinik bilgi olmaksızın klinikopatolojik korelasyonun %55 olduğunu, bu oranın patolojik ile klinik bilgi paylaşımı sonrasında %78'e yükseldiğini bildirmiştir.

Çalışmamızda deri biyopsisi alınan hasta grubunun %70.3'ü 17-49 yaş arası hastalardı. Bu durum biyopsi gerektiren deri hastalıklarının



genç erişkin yaş grubunu etkilediğini göstermektedir. Literatürde yapılan diğer çalışmalarda da bu durum desteklenmektedir (2,5). Tanı konulan hastalıkların sıklığı değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda; dermatitler ve allerjik ve hastalıklar grubu, inflamatuvar hastalıklar grubu, tümöral hastalıklar ve kollajen doku hastalıklarının ön sıralarda olduğu görülmektedir. Deri biyopsisi ile tanı konulan hastalık gruplarının sıklığı literatürde bazı farklılıklar göstermektedir (2,5,6). Bu durumun çalışmalardaki hastalık sınıflamalarının farklılık arz etmesi, dermatoloji kliniklerinde karşılaşılan hastaların demografik ve bölgesel farklılıklar içermesi ve deri biyopsisi alma alışkanlıklarının klinikten kliniğe değişmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Örneğin arşiv taramasında hastaların lezyon lokalizasyonları, lezyon süreleri ve yapılan biyopsinin tekniği hakkında sağlıklı bilgilere ulaşamamıştır. Dolayısıyla bu parametrelerin klinikopatolojik korelasyon üzerine herhangi bir etkilerinin olup olmadığını çalışma fırsatımız olmamıştır. Ancak Aslan ve ark. (6) yaptıkları çalışmada lezyon lokalizasyonunun ve yağ dokusunu ilgilendiren hastalıklar dışında biyopsi tekniğinin klinikopatolojik korelasyon üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını bildirmiştir. Bunun yanında lezyon süresi kısa olan hastalarda klinikopatolojik korelasyonun daha yüksek olduğunu bildirmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda %74.4 oranında bir klinikopatolojik korelasyon saptadık. Çalışmamız bize özellikle genç erişkin hastalarda deri biyopsisi kullanımının daha sık olduğu ve saptanan dermatozların sıklıklarında literatürde farklılıklar olduğunu göstermiştir. Klinikopatolojik korelasyonun olmadığı yaklaşık %25.5 hastada bu oranın daha fazla düşürülmesi için patolog ile daha iyi ve ayrıntılı bilgi paylaşımının olması gerektiğini, lüzum halinde her iki uzmanlık dalının hastaları birlikte değerlendirmelerinin daha iyi sonuç vereceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Mehregan DR, Dooley VN. How to get the most out of your skin biopsies. *Int J Dermatol* 2007; 46 (7): 727-33.
2. Çalka Ö, Akdeniz N, Kösem M, ve ark. Deri hastalıklarının tanısında histopatolojinin rolü. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2005; 3: 27-30.
3. Tufan H, Egenekon G, Tırpancı A. Why must dermatologists understand dermatopathology? *Dermatopatoloji Derg* 1996; 5 (3-4): 129-31.
4. Stern RS, Boudreaux C, Arndt KA. Diagnostic accuracy and appropriateness of care for seborrheic keratoses: a pilot study of an approach to quality assurance for cutaneous surgery. *JAMA* 1991; 265 (1): 74-7.
5. Dilek N, Saral Y, Çobanoğlu B. Dermatozlarda Klinik ve Histopatolojik Korelasyon. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi* 2009; 23 (2): 81-4.
6. Aslan C, Göktay F, Mansur AT, Aydingöz IE, Güneş P, Ekmekçi TR. Clinicopathological consistency in skin disorders: A retrospective study of 3949 pathological reports. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66 (3): 393-400.
7. Rajaratnam R, Smith AG, Biswas A, Stephens M. The value of skin biopsy in inflammatory dermatoses. *Am J Dermatopathol* 2009; 31:350-53.



Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde Kan Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmaların Dağılımı

Distribution of Microorganisms Isolated from Blood Cultures Collected from the Neonatal Intensive Care Units of Kayseri Training and Research Hospital

Derya Sağlam¹, Barış Derya Erçal², Gülhan Yağmur³, Hatice Tuna Hörmüt Öz¹, Mustafa Ali Akın⁴, Elife Berk²

¹ Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kayseri

² Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Kayseri

³ İstanbul Adli Tıp Kurumu Postmortem Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

⁴ Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Kayseri

Özet

Amaç: Neonatal sepsise neden olan mikroorganizmaların ve antibiyotik duyarlılığının saptanması, ampirik antibiyotik tedavi prosedürünün belirlenmesi ve uygun antibiyotik seçimi açısından önemlidir. Bu çalışmada hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılım oranları ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2010- Eylül 2013 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitelerinden, mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen 6116 kan kültürü otomatize kan kültürü sistemi ile değerlendirilmiştir. İzole edilen mikroorganizmaların tanımlanmasında konvansiyonel yöntemlerin yanında API 20 E, API 32 E ve API 20 STREP (Biomerieux, Fransa) yarı otomatize tanımlama sistemleri kullanılmıştır. İzole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır.

Bulgular: Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinden gelen 6116 kan kültür örneğinin 324'ünde (% 5.3) kontaminasyon; 315'inde (% 5.2) klinik açıdan anlamlı üreme tespit edilmiştir. Üreme tespit edilenlerin 248'inden (% 78.7) Gram pozitif bakteriler ve 58'inden (% 18.4) Gram negatif enterik ve nonfermenter bakteriler, birinden (% 0.3) *Haemophilus influenzae*, sekizinden (% 2.5) *Candida* spp. izole edilmiştir. En sık üreyen mikroorganizmaların % 70.8 ile koagülaz negatif stafilokoklar olduğu görülmüştür. Gram pozitif bakterilerin % 4.4'ünde *Staphylococcus aureus* saptanmıştır. *S. aureus* üreyen hastaların % 54.5'inde metisilin direnci gözlenmiştir. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'nin her birinin enterik ve nonfermenter bakteriler içindeki yüzdesi % 6.7 olarak saptanmış olup, *E.coli*'lerin % 61.9'unda, *K. pneumoniae*'lerin % 52.4'ünde Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz pozitifliği tespit edilmiştir.

Sonuç: Yoğun bakım ünitelerindeki dirençli mikroorganizmaların sıklığını azaltmak için aktif sürveyans çalışmalarının yapılması, enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulması ve uygun antibiyotik politikalarının geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi, kan kültürü, sepsis.

Abstract

Objective: The identification of the microorganisms that cause neonatal sepsis and their antibiotic susceptibility is essential for determining an empirical antibiotic treatment and the appropriate antibiotic. The aim of the present study was to determine the distribution rate and antibiotic susceptibility of the microorganisms growing in blood cultures in the neonatal intensive care units of our hospital.

Method: A total of 6116 blood cultures taken from neonatal intensive care units were sent for analysis to the microbiology laboratory between January 2010 and September 2013. The cultures were analyzed using an automatized blood culture system, and aside from the conventional methods used in the identification, the analysis also made use of the API 20 E, API 32 E and API 20 STREP (Biomerieux, France) semi-automatized identification systems. Antibiotic susceptibility tests were carried out using the Kirby-Bauer disc diffusion method.

Results: Contamination was found in 324 blood cultures (5.3%), while clinically significant growths were found in 315 blood cultures (5.2%). Gram positive bacteria were isolated from 248 blood cultures (78.7%), and Gram negative enteric and non-fermenting bacteria were isolated from 58 blood cultures (18.4%). *Haemophilus influenzae* was isolated from one culture (0.3%) and *Candida* spp. was isolated from eight blood cultures (2.5%). Coagulase Negative *Staphylococcus* was the most common microorganism (70.8%). Among the Gram positive bacteria, 4.4 percent were *Staphylococcus aureus*. Methicillin resistance was found in 54.5 percent of the *S. aureus* strains. The percentages of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* found in enteric and non-fermenting bacteria were both 6.7 percent. Extended spectrum beta lactamase positivity was 61.9 percent in *E.coli*, and 52.4 percent in *K. pneumoniae*.

Conclusion: It was ascertained that: active surveillance studies should be carried out, infection control measures should be followed, and adequate antibiotic policies should be developed to decrease the level of resistant microorganisms found in intensive care units.

Keywords: Newborn intensive care unit, blood culture, sepsis.

Giriş

Son yıllarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki (YYBÜ) gelişmeler özellikle konjenital anomalili ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hayatta kalma olasılığının artmasına yol açmıştır. Buna bağlı olarak yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki hastane enfeksiyonlarındaki artış ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bakteriyemiler yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen (%45-55) hastane kaynaklı enfeksiyon türü olup, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (1).

Dünya genelinde her yıl 1,6 milyon yenidoğan, enfeksiyon nedeniyle ölmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bebek ölüm oranı yaklaşık 1000 canlı doğumda 6,85 civarındadır. Yenidoğan sepsisi bu ölümlerin 1/8 'inden sorumludur. Bu oran gelişmekte olan ülkelerde çok daha yüksektir. Düşük doğum ağırlığı, erkek cinsiyet ve konjenital malformasyon en önemli risk faktörleridir. Prematürel erken başlangıçlı sepsis için en önemli risk faktörüdür (2).

Erken başlangıçlı sepsislerde en sık etken Grup B streptokoklardır. İkinci en sıklıkla izole edilen etken *Escherichia coli* olup, bu iki mikroorganizma erken başlangıçlı sepsislerin 2/3'ünden sorumludur. Diğer erken başlangıçlı sepsise neden olan mikroorganizmalar *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, Alfa hemolitik streptokoklar, Grup A streptokoklar, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Haemophilus influenzae* ve diğer maternal genital flora bakterileridir. Geç başlangıçlı sepsislerde yine Grup B streptokoklar ve *E.coli* sık görülmekle birlikte bu dönemde en fazla izole edilen bakteri Koagülaz Negatif Stafilokoklar (KNS)'dir. Bu da genellikle invaziv tıbbi cihazlar nedeniyle olmaktadır. Antibiyotiklere dirençli Gram negatif enterik basiller örneğin *Enterobacter*

spp. ve *Citrobacter* spp. ve nozokomiyal Gram negatif bakteriler olan *Pseudomonas aeruginosa* ve *Serratia marcescens* gibi mikroorganizmalarda bu dönemde sepsise neden olabilmektedir. *Streptococcus pneumoniae* da özellikle yaşamın üçüncü haftasında geç başlangıçlı sepsise neden olan nadir izole edilen mikroorganizmalardan biridir (3).

Hastane enfeksiyonu etkeni mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları, kullanılan antibiyotiklere, yoğun bakımlarda uygulanan enfeksiyon kontrol önlemlerine bağlı olarak yıllar içinde değişebilmektedir. Bu nedenle hastanelerde yapılan sürveyans çalışmaları, bakteriyemi nedeni olabilen mikroorganizmaları ve ampirik antibiyotik tedavi prosedürlerini belirleme açısından önemlidir. Bu çalışmada, hastanemizde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinden gönderilen kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmaların dağılım oranlarının ve antibiyotik duyarlılıklarının yıllara göre belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Ocak 2010 ve Eylül 2013 tarihleri arasında Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinden, Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen 6116 kan kültürü örneklerine ait veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Kan kültürleri BACTEC 9050 (Becton Dickinson Diagnostics, Sparks, MD, ABD) otomatize kan kültürü sistemi ile çalışılmıştır. Pozitif sinyal veren şişelerden Gram boyama yapılarak kliniğe bildirilip, gerekli besiyerlerine pasajları yapılmıştır. Kan kültürlerinde üreyen KNS'lar, bebeğin kliniği ile kıyaslanarak veya bebekten alınan kan kültürü tekrarlanıp kontaminasyondan ayırt edildikten sonra işleme alınmıştır.

Tablo 1. Kan kültürlerinde üreyen etken ve kontaminant mikroorganizmaların yıllara göre dağılımı.

Üreyen Mikroorganizma	Yıllara Göre Dağılım				Toplam
	2010	2011	2012	2013	
Toplam etken kabul edilen üreme sayısı	114 (%8,4)	102 (%8,8)	51 (%2,4)	48 (%3,2)	315 (%5,2)
Toplam kontaminasyon kabul edilen üreme sayısı	142 (%10,5)	79 (%6,8)	50 (%2,4)	53 (%3,6)	324 (%5,3)
Toplam kan kültürü sayısı	1352	1164	2107	1493	6116



Tablo 2. Kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve yıllara göre dağılımı.

Üreyen Mikroorganizma	Yıllara Göre Dağılım				Toplam
	2010	2011	2012	2013	
Koagülaz negatif stafilokoklar	78	75	36	34	223 (%70,8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	1	1	1	11 (%3,5)
Grup B streptokoklar	0	4	4	2	10 (%3,2)
Grup A streptokoklar	0	0	0	1	1 (%0,3)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1	0	0	3 (%0,9)
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	1	0	0	1 (%0,3)
<i>Escherichia coli</i>	8	6	2	5	21 (%6,7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	9	3	2	21 (%6,7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	3	0	1	8 (%2,5)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	3	0	3 (%0,9)
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	0	0	1	0	1 (%0,3)
<i>Serratia marcescens</i>	0	1	0	0	1 (%0,3)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1	0	0	3 (%0,9)
<i>Candida albicans</i>	3	0	1	2	6 (%1,8)
<i>Candida parapsilosis</i>	2	0	0	0	2 (%0,6)
Toplam	114 (%8,4)	102 (%8,8)	51 (%2,4)	48 (%3,2)	315

İzole edilen mikroorganizmaların tanımlanmasında konvansiyonel yöntemlerin yanında API 20 E, API 32 E ve API 20 STREP (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Fransa) yarı otomatize tanımlama sistemleri kullanılmıştır. İzole edilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılık testleri Clinical and Laboratory Standards Institute kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır (4). Tek bir klinik epizottaki tekrarlayan pozitif kültürler, tek bir atak olarak kabul edilmiştir. Kültürlerde üreyen mikroorganizmalar ve oranları ile kan kültürlerindeki toplam üreme oranları ve antibiyotik duyarlılık oranları yıllara göre değerlendirilip karşılaştırılmıştır.

Bulgular

YYBÜ'nden gelen 6116 kan kültür örneğinin 324'ünde (%5,3) kontaminasyon; 315'inde (%5,2) klinik açıdan anlamlı üreme tespit edilmiştir (Tablo 1). Üreme tespit edilenlerin 248'inde (%78,7) Gram pozitif bakteriler ve

58'inde (%18,4) Gram negatif enterik ve nonfermenter bakteriler, birinde (%0,3) *H.influenzae*, sekizinde (%2,5) *Candida* spp. saptanmıştır. En sık izole edilen tür KNS (%70,8) olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Gram pozitif bakterilerin 223'ü (%89,9) KNS, 11'i (%4,4) *Staphylococcus aureus*, 10'u (%4) Grup B streptokok, biri (%0,4) Grup A streptokok ve üçü (%1,2) *E. faecalis* olarak tanımlanmıştır. KNS'larda metisilin direnci %66,4, *S. aureus*'larda %54,5 bulunmuştur (Tablo 2).

Gram negatif enterik ve nonfermenter bakterilerden 21'i (%36,2) *E. coli*, 21'i (%36,2) *Klebsiella pneumoniae*, sekizi (%13,8) *P. aeruginosa*, biri (%1,7) *S. marcescens*, üçü (%5,2) *Acinetobacter baumannii*, biri (%1,7) *Acinetobacter lwoffii*, üçü (%5,2) *E. cloacae* olarak tanımlanmıştır (Tablo 2). *E. coli*'lerin 13 (%61,9)'ünde, *K. pneumoniae*'ların 11 (%52,4)'inde Genişlemiş Spektrumlu Beta



Laktamaz (GSBL) pozitifliği tespit edilmiştir. Gram negatif enterik bakterilerin hiç birinde karbapenem direnci görülmemiştir.

Tartışma

YYBÜ'lerinde kan dolaşımı enfeksiyonu olarak tanımlanan hastane enfeksiyonları çok önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olup, aynı zamanda hastanede kalış süresinin uzamasından ve sağlık harcamalarının artışıdan da sorumlu olduğundan; bu enfeksiyonların surveyansı ve önlenmesine yönelik çalışmalar çok önemlidir (1, 5).

Hastane kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarının YYBÜ'ndeki oranı gestasyon yaşı, doğum ağırlığı gibi intrinsek risk faktörlerine ve bakım gören hasta sayısı, invaziv girişim sıklığı, tecrübeli personel sayısı, tıbbi ekipman, alt yapı ve tıbbi tedaviler gibi ekstrinsek risk faktörlerine bağlı olarak değişmektedir. Kan kültüründeki üreme oranı Türk Neonatoloji Derneği'nin çok merkezli çalışmasında %6,4 olarak bildirilmiştir (6). Yalaz ve ark. (7) bu oranı %9,1 olarak bildirirken, Movahedian ve ark. (8) %6,6 olarak rapor etmişlerdir. Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi'nde yapılan bir çalışmada sepsis şüphesi olan bebeklerin kan kültürlerinin %8,8'inde anlamlı üreme tespit etmişlerdir (9). Bu çalışmada %5,2 oranında kan kültürlerinde anlamlı üreme tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda YYBÜ'lerinde yatan hastalarda en sık enfeksiyon etkenlerinin erken başlangıçlı sepsislerde Grup B streptokoklar iken geç başlangıçlı sepsislerde KNS olduğu saptanmıştır (10). Yalaz ve ark. (7) yaptıkları çalışmada KNS %31,3, mantarlar %19,2, *S. aureus* %13, *K. pneumoniae* %10,5 ve *Enterobacter* spp. %8,2 oranında izole edilmiştir. Başka bir çalışmada kanda üreyen mikroorganizmalar sırasıyla; KNS %41, *S. aureus* %18, Grup B streptokoklar %11, *E. coli* %3,3, *K. pneumoniae* %2, diğer Gram negatif bakteriler %7,9 ve *Candida albicans* %1,6 olarak rapor edilmiştir (9). Trotman ve ark. (11) neonatal sepsislerde %61 oranında Gram negatif basilleri, %39 oranında ise Gram pozitif bakterileri izole etmişler; Aiken ve ark. (12) ise

pediatrik hastalarda gelişen nozokomiyal bakteriyemilerin %74'ünü Gram negatif bakterilerin oluşturduğunu belirtmişlerdir.

Bu çalışmada kan kültürü üremelerinde Gram pozitif bakterilerin, Gram negatif enterik ve nonfermenter bakterilere ve mantarlara göre baskın oldukları gözlenmiştir. Klinik açıdan anlamlı üreme tespit edilen 315 (%5,2) örneğin 248'inde (%78,7) Gram pozitif bakteriler ve 58'inde (%18,4) Gram negatif enterik ve nonfermenter bakteriler, birinde (%0,3) *H. influenzae*, sekizinde (%2,5) *Candida* spp. saptanmıştır.

Mantarlar hastanede uzun süre yatan, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanan, kateterizasyon yapılan hastalarda nozokomiyal enfeksiyonlarda önemli bir etken olabilmektedirler. Özçetin ve ark. (13) pediatrik hastalarda gelişen nozokomiyal enfeksiyonlarda maya mantarlarının oranını %12,5 olarak bildirmişlerdir. Rize Devlet Hastanesi'nde Çopur ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmada bir yıllık dönemde kan kültürlerinden %3 *Candida* spp. izole etmişlerdir. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 12 yıllık süreyle yapılan geniş bir çalışmada izole edilen mantarlar, tüm mikroorganizmaların %10,8'ini oluşturmaktadır. Ayrıca en sık görülen mantar türünün *C. albicans* (%47,3) olduğu tespit edilmiş, *C. parapsilosis* ise %21,7'lik oranla ikinci en sık izole edilen mantar türü olarak bildirilmiştir (15). *C. albicans*, genellikle mantar enfeksiyonlarında en sık izole edilen tür olarak bildirilmektedir. Bu çalışmada da dört yılda izole edilen mantarlar, tüm mikroorganizmaların %2,5'ini oluşturmakta ve bunların da %75'ini *C. albicans* ve %25'ini *C. parapsilosis* oluşturmaktadır.

Stafilokoklarda metisilin direncinin belirlenmesi, bu hastalarda tedavinin doğru yönlendirilebilmesi ve enfeksiyon kontrolü açısından çok önemlidir. Duman ve ark. (16) KNS'nin %64,4'ünde, *S. aureus*'ların %30,8'inde metisilin direnci olduğunu saptamışlardır. Gülmez ve ark.'nın (15) çalışmasında MRSA oranının ortalama %29,4 olduğu ve yıllar içinde azaldığı ve 2011 yılında %0 olduğu gösterilmiştir. Kaya ve ark. (17) KNS'da



metisilin direncini %29,5, *S. aureus*'larda %58,3 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada 4 yılda toplam 223 KNS ve 11 *S. aureus* üremesi olmuş; KNS'ların %66,4'ünde *S.aureus*'ların %54,5'inde metisilin direnci saptanmıştır. *S. aureus*'ların sıklığının düşük oranda görülmesi çalışmanın yapıldığı hastanede enfeksiyon kontrol önlemlerinin olumlu bir sonucu olabileceği düşünülmüştür. Nozokomiyal MRSA insidansı enfeksiyon kontrol programlarının etkinliğinin genel bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Hastanemizde enfeksiyon kontrol önlemleri ile birlikte antibiyotik kullanımında kısıtlama programlarının, direnç oranlarında azalma sağlayabileceği düşünülmektedir.

Çetin ve ark.'nın (18) çalışmasında GSBL oranı *E.coli*'de %24,5 diğer Enterobacteriaceae ailesi üyesi bakterilerde %22,4 iken *K. pneumoniae*'da %60 oranında tespit edilmiştir. Bir diğer çalışmada *E. coli*'lerde GSBL ve karbapenem direnci tespit edilmemiş; *K. pneumoniae*'larda %55,5 oranında GSBL tespit edilirken karbapenem direncine rastlanmamıştır (7). Bu çalışmada ise *E. coli*'lerin 13'ünde (%61,9), *K. pneumoniae*'ların 11'inde (%52,4) GSBL pozitifliği tespit edilmiştir. Gram negatif enterik bakterilerin hiçbirinde karbapenem direnci görülmemiştir. Yıllar içindeki dağılıma baktığımızda; ünitemizde 2010 ve 2011 yılları içerisinde kan kültüründe toplam anlamlı kabul edilen üreme oranları sırasıyla %8,4 ve %8,8 iken; bu oranların 2012 ve 2013 yıllarında sırasıyla %2,4 ve %3,2'e gerilediği görülmüştür. Bu ciddi düşüşü; hastanemizde yürütülen nitelikli bir hastane enfeksiyon kontrol programına, hastalara uygulanan asepsi-antisepsi kurallarına uyulmasına, düzenli olarak verilen personel eğitim programlarının mevcudiyetine bağlamaktayız.

Sonuç olarak yıllar içinde yoğun bakım ünitelerindeki mikroorganizma türleri ve antibiyotik duyarlılıkları değişebildiğinden, dirençli mikroorganizmaların sıklığını azaltmak için; hastane izlem programlarıyla düzenli olarak, hastane kaynaklı enfeksiyonlar izlenerek azaltılmaya çalışılmalı, etkene göre önlemler geliştirilmelidir. Yenidoğan yoğunbakım ünitelerinde mümkün olduğu kadar dar spektrumlu antibiyotiklerin tercih

edilerek geniş spektrumlu olanların ciddi enfeksiyonlarda uygulanması şeklinde akılcı antibiyotik kullanılması, kültür sonuçlarına göre tedavilerin erken sonlandırılması veya etkene yönelik olarak monoterapiye geçilmesi, mümkün olduğu kadar profilaktik antibiyotik kullanımından kaçınılması, ünitelerin hastane enfeksiyonu etkenlerini ve antibiyotik duyarlılık profillerini belirleyerek tedavi şemalarını belirlemeleri gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Uslu S, Bolat F, Can E, Comert S, Nuhuğlu A. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonlarını önleme çalışmaları. Bakırköy Tıp Dergisi. 2010;6(1):1-7.
2. Estripeaut D, Sáez-Llorens X. Perinatal Bacterial Diseases, In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (Eds): Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6th edition, Saunders-Elsevier, Philadelphia, USA 2009:979-1020.
3. Edwards MS, Baker CJ. Bacterial Infections in the Neonate, In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (Eds): Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3th ed, Elsevier, China 2008:532-9.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. M100-S23. 2013.
5. Banerjee SN, Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Jarvis WR, Network PP, System NNIS. Incidence of pediatric and neonatal intensive care unit-acquired infections. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006;27(6):561-70.
6. Turkish Neonatal Society, Nosocomial Infections Study Group. Nosocomial infections in neonatal units in Turkey: epidemiology, problems, unit policies and opinions of healthcare workers. Turk J Pediatr. 2010;52(1):50.
7. Yalaz M, Çetin H, Akisu M, Aydemir S, Tunger A, Kultursay N. Neonatal nosocomial sepsis in a level-III NICU: evaluation of the causative agents and antimicrobial susceptibilities. Turk J Pediatr. 2006;48(1):13.
8. Movahedian A, Moniri R, Mosayebi Z. Bacterial culture of neonatal sepsis. Iran J Public Health. 2006;35(4):84-9.



9. Kavuncuoğlu S, Kazancı S, Yıldız H, Aldemir E, Türel Ö, Ramoğlu M. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Kültür Pozitif Sepsisli Olguların Sıklık, Etiyolojik Faktörler, Etken Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Direnci Yönünden İncelenmesi. JOOP Derg. 2011;3(3):129-38.
10. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. Pediatr Clin North Am. 2013;60(2):367-89.
11. Trotman H, Bell Y, Thame M, Nicholson A, Barton M. Predictors of poor outcome in neonates with bacterial sepsis admitted to the University Hospital of the West Indies. West Indian Med J. 2006;55(2):80-4.
12. Aiken AM, Mturi N, Njuguna P, Mohammed S, Berkley JA, Mwangi I, Mwarumba, Kitsao BS, Lowe BS, Morpeth SC. Risk and causes of paediatric hospital-acquired bacteraemia in Kilifi District Hospital, Kenya: a prospective cohort study. The Lancet. 2011;378(9808):2021-7.
13. Özçetin M, Saz EU, Karapınar B, Özen S, Aydemir Ş, Vardar F. Hastane enfeksiyonları; sıklığı ve risk faktörleri. J Pediatr Inf. 2009;3(3):49-53.
14. Çopur Çiçek A, Şentürk Köksal Z, Ertürk A, Köksal E. Rize 82. Yıl Devlet Hastanesi'nde bir yıllık sürede kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotiklere duyarlılıkları. Turk Hij Den Biyol Derg. 2011:175.
15. Gülmez D, Gür D. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde 2000-2011 yılları arasında kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar: 12 yıllık değerlendirme. J Pediatr Inf. 2012;6(13):679-83.
16. Duman Y, Kuzucu Ç, Çuğlan SS. Kan kültürlerinden izole edilen bakteriler ve antimikrobiyal duyarlılıkları. Erciyes Med J. 2011;33:189-96.
17. Kaya S, Arıdoğan C, Çetin H, Demirci M. Çocuk hastalardan alınan kan kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyotik dirençleri. Fırat Tıp Dergisi. 2007;12(1):34-6.
18. Çetin ES, Kaya S, Pakbaş İ, Demirci M. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. İnönü Üniv Tıp Fak Derg. 2007;14(2):69-73.



Acil Servise Başvuran Mantar Zehirlenme Vakalarının Demografik Olarak İncelenmesi

Demographic Evaluation of Emergency Department Patients with Mushroom Poisoning

Bülent Yılmaz¹, Arif Duran², Mansur Kürşad Erkuran², Ertuğrul Karğış³, Güray Can¹, Tarık Ocak⁴, Uğur Korkmaz¹, Mevlüt Kurt¹

¹ Bolu İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bolu

² Bolu İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Ana Bilim Dalı, Bolu

³ Bolu İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Bolu

⁴ İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Eğitim Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Bu çalışmada acil servise şüpheli mantar zehirlenmesi ile başvuran hastaların demografik ve klinik özelliklerini sunmayı amaçladık.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, Ocak 2007 ile Aralık 2014 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisinde görülen 648 hasta araştırıldı. Hastaların semptomları, demografik özellikleri ve mevsimsel değişimlerinin bilgileri analiz ettik.

Bulgular: Acil servisten 648 hasta rapor edildi ve bunların% 60'ı kadındı. Ortalama yaşları kadın ve erkeklerde sırasıyla 39.7 ± 18.7 ve 41.3 ± 19.4 idi. Zehirlenmelerin çoğu sonbaharda(%51.4) ortaya çıktı. En sık başvuru şikayeti karın ağrısı %44.4 iken diğerleri sırasıyla; ishal %30.6, bulantı %9.3, iştahsızlık %9.3, kusma %5.6 ve halsizlik %0.9 idi.

Sonuç: Mantar zehirlenmesi halen önemli bir ulusal sağlık problemidir. Bolu ili ve çevresinde mantar zehirlenmesi çoğunlukla 40 yaş altında ve sonbahar mevsiminde tanı konur. Hastaların çoğunluğu problemsiz taburcu edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, mantar zehirlenmesi, demografik.

Abstract

Objective: This study aimed to present demographic and clinical features of patients presenting with suspected mushroom poisoning to emergency department.

Method: In this retrospective study, we investigated 648 patients who were seen at the Emergency Department of Abant İzzet Baysal University İzzet Baysal Education and Research Hospital from January 2007 to December 2014. We analyzed the data on the seasonal variation, demographic characteristics and symptoms of the cases.

Results: Six hundred and forty-eight patients were reported to emergency department, where 60% of them were female. Mean age of female and male were 39.7 ± 18.7 and 41.3 ± 19.4 years, respectively. Most of the poisonings occurred in autumn (51.4%). Abdominal pain was the most common sign (44.4%) followed by diarrhea (30.6%), nausea (9.3%), anorexia (9.3%), vomiting (5.6%) and weakness (0.9%).

Conclusion: Mushroom poisoning still remains as an important public health problem. Mushroom poisoning in Bolu and around were mostly diagnosed in patients younger than 40 years and in autumn. Most of the patients recovered without any problems.

Keywords: Emergency unit, mushroom poisoning, demographic.

Giriş

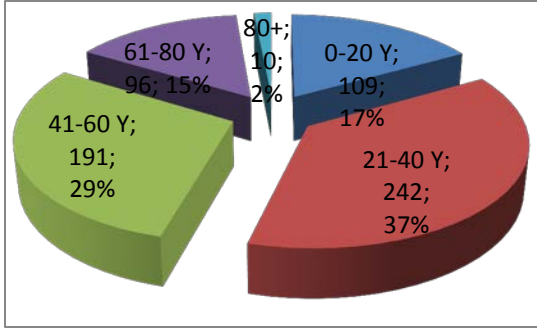
Mantarlar doğada yaygın olarak bulunurlar. Bazı zehirli mantar türlerinin yenilmesi ciddi zehirlenmelere neden olabilir. Mantarlar çoğunlukla sindirim sistemi bulgularının ön planda olduğu ve iyi seyirli zehirlenme tablosuna neden olurlar(1). Bölgemizde doğadan toplanan yabancı mantarların rastgele tüketimi önemli bir sorundur. Bu nedenle toplumun bu konuda aydınlatılması ve mantar satışının kontrolü bu tip zehirlenmelere bağlı ölümleri azaltabilir.

Amerika'da yapılan bir çalışmada tüm zehirlenmelerin %0,6'sının mantar zehirlenmeleri olduğu bulunmuştur(2). Mantar zehirlenmelerinde mantar türlerinin yanı sıra bölgesel dağılım ve iklimsel farklılıklarla da iliş-

kili bulunmuştur(3). Bu zehirlenmelerde hastaların, %50'sinde herhangi bir semptom oluşmadığı, %25'inde ise hastaneye başvurmayı gerektirmeyecek hafif semptomların bulunduğu bildirilmiştir (4).

Ülkemizdeki mantar zehirlenmeleri için bölgesel ve mevsimsel faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir(5). Bolu ili bol yağış alması nedeniyle çok çeşitli mantarlar türlerinin yıl içerisinde dağılımına olanak sağlamaktadır. Bu araştırmamızda mantar zehirlenmeleri sonucu acil servise başvuran hastaların demografik özellikleri, semptomları ve zehirlenmelerin mevsimsel değişimleri değerlendirilmiştir.





Şekil 1: Yaş gruplarının dağılımı

Materyal ve Metod

Bolu İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servislerine 01.01.2007-31.12.2014 tarihleri arasında tüm zehirlenme vakaları incelenerek mantar zehirlenmesi şikayetiyle başvuran hastalar çalışmaya alındı. Hastalar; cinsiyet, yaş, başvuru zamanı, hastanede yatış süreleri, taburcu şekillerine göre istatistiksel olarak değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 19,0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare test istatistiği kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

Bulgular

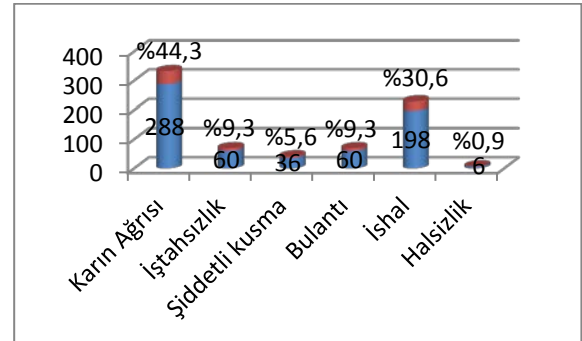
Bolu İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servislerine 01.01.2007-31.12.2014 tarihleri arasında 648 hastanın mantar zehirlenmesi şikayetiyle başvurduğu tespit edildi.

Acil servisimize zehirlenme nedeniyle 4975 hasta başvurmuş, 648 hasta mantar zehirlenmesi tanısı ile takip edilmiştir. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı: 391(%60) kadın (39,7±18,7 yıl) ve 257(%40) erkek

(41,3±19,4 yıl) idi. Hastaların 351'i (%54) 40 yaş altı grupta yer almaktaydı (Şekil 1).

En sık başvuru şikayeti karın ağrısı 288 (%44.3) iken diğerleri sırasıyla; ishal 198 (%30.6), bulantı 60 (%9.3), iştahsızlık 60 (%9.3), şiddetli kusma 36 (%5.6) ve halsizlik 6 (%0.9) idi (Grafik 1).

Hastalar en sık akşam saatlerinde (16-24 diliminde: %53.7), kasım (%15.6) ve haziran (%14.8) aylarında, sıklıkla sonbahar mevsiminde (%51.4) ve ilgili yıllardan 2010 (%25.3) ve 2014 (%29.3) yıllarında başvuruları diğer dilimlere göre yoğun olduğu tespit edildi. Hastalar sıklıkla acil gözlemlenme takip ve tedavileri sonrasında 415(%64) gözlem ünitesinden, 51(%8) hasta yoğun bakımda, 182 hasta ilgili yataklı serviste (%28) takibi sonrası taburcu edildiği tespit edildi. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen 26(%4) hasta karaciğer transplantasyon ihtiyacı olabileceği düşünüldüğü sevk edildi.



Grafik 1: Başvuru şikayetlerinin dağılımı

Tartışma

Ülkemizde yapılan araştırmalarda tüm zehirlenmelerin %1.5-3.4'ünün mantar zehirlenmeleri olduğu bulunmuştur(6-10). Çalışmamızda hastaların %13'ü mantar zehirlenmesi nedeniyle takip ve tedavi edilmiştir. Bolu ilimizin bol yağış alan ve yabancı mantar üretim ve tüketiminin fazla olmasından dolayı literatüre göre mantar zehirlenmesi vakaları oran olarak yüksek bulunmuştur(11). Doğada bulunan mantar türlerinin %2 kadarı zehirlidir. Mantarlarla zehirlenmelerin görüldüğü ay ve mevsimlere göre değişiklik gösterebilir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ilkbahar ve sonbahar mevsimlerinde mantar zehirlen-

melerinin daha sık görüldüğünü bildirmektedir(12-16). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada mayıs ve haziran aylarının mantar zehirlenmelerinin en sık görüldüğü aylar olduğunu göstermiştir(17). Bizim çalışmamızda da literatür bilgileri ile uyumlu olarak sonbahar mevsimi (%51.4), kasım (%15.6) ve haziran (%14.8) aylarında gerçekleştiği bulundu.

Mantar zehirlenmeleri erişkin yaş grubunda (%40.3) çocuklara oranla daha sık görülmektedir(14). Çalışmamızda da 20 yaş üstü hastaların oranı % 83 bulunmuştur. Yapılan araştırmalarda da, çalışmamızı destekler şekilde, mantar zehirlenmelerinde kadın olguların yüksek oranda olduğu rapor edilmiştir(12,16-19). Araştırmamızda kadın hastaların mantar zehirlenmelerinin büyük bir oranını oluşturduğu bulundu. Mantarlar zehirlenmelerinde gelişen klinik belirti ve bulgular incelendiğinde, hastanemize başvuru sırasında, zehirlenen olguların çoğunluğunda hafif semptomların; karın ağrısı (%44.4) ve ishal(%30.6) olduğu saptandı. Hastalarımızın %4'ü ileri merkeze karaciğer nakli olabileceği düşünülerek sevk edildi. Yurtdışında yapılan bir çalışmada ise mantar zehirlenmelerinin %94'ünde asemptomatik, %5.1'inde hafif, %0.8'inde orta ve %0.02'sinde ağır bulgular geliştiği gösterilmiştir(19).

Tabiatatta 5000 civarı mantar türü olduğu düşünülmekte ve bunların 50–100 türünün insanlar için zehirli olduğu bilinmektedir(20). Mantar zehirlenmelerinde ortaya çıkan erken belirtiler bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısıdır. Erken dönemde (< 6 saat) belirti veren mantar zehirlenmelerinde prognoz genellikle iyidir ve semptomatik tedavi yeterlidir(21). Mantar tüketilmesi sonrasında acil servise başvuran semptomsuz hastaların en az 6 saat süreyle izlenmesi önerilmektedir. Bu süre içerisinde hasta hala asemptomatik ise hastanın ayaktan takibi planlanabilir. Ancak, yenilen mantarın zehirli olduğunun tespit edilmesi ve semptomların ortaya çıkması halinde yatırılarak takip edilmesi önerilmektedir(22).

Mantar zehirlenmesi ülkemizde ölümcül olabilen ve yurdumuzun tüm bölgelerini etkileyen bir sağlık problemidir. Güncel tedavi metotlarından ziyade halkın bilinçlendirilerek

korunma yöntemlerinin öğretilmesi mortalitenin azaltılmasında etkili bir yöntem olacaktır. Zehirli mantarın az miktarda alınması bile mantar zehirlenmesine ait klinik tablonun ortaya çıkmasına yeterli olabilir. Öldürücü seyreden mantar zehirlenmelerinin 4 fazda ilerlediği görülmüştür. Çoğunlukla semptomsuz seyreden birinci faz, mantar tüketiminden 4–6 saat sonra ciddi sindirim sistemi bulgularının (karın ağrısı, ishal ve kusma) görüldüğü ikinci faz izler. Üçüncü dönem mantar alımından 24–72 saat sonrası dönemdir. Bu dönemde klinik seyir kısmen iyidir ve asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği mevcuttur. İlerleyen günler içerisinde akut karaciğer yetmezlik tablosunun geliştiği dördüncü faz dönemi görülür. Bu son dönem ise 4-9. günlerde karaciğer yetmezliğinin yanı sıra böbrek yetmezliği, ensefalopati ve koma eşlik edebilir ve ölümler sonuçlanabilir(23,24).

Az miktarda zehirli mantarın alınması dahi zehirlenmeye neden olabilir. Mantarın alınma şekli bunu etkilemez. Tuzlama, yıkama veya pişirme tüm mantar toksinlerini etkisiz hale getirmez. Tehlikeli türlerde pişirme sırasında çıkan duman bile zehirlenmeye neden olabilir. Ülkemizde genel olarak pişmiş mantar tüketimi ön plandadır. Mantar zehirlenmelerinde mantarın bol yetiştiği özellikle yağışın bol olduğu mevsimlerde artış görülmektedir. Hastaların önemli bir miktarı sağlık kuruluşlarında takip gerektirmekte; yoğun bakım tedavisi yeterli olmadığı durumlarda ve karaciğer transplantasyonu düşünülen hastaların sevkleri yapılmaktadır(25).

Çalışmamızın sınırlamaları olarak hasta ve yakınlarının yenilen mantarın örneğini getirememiş bu nedenle mantar cinsi tespit edilmemiş olması, şikayetlerin başlama sürelerinin kaydedilmemiş olması ve sevk edilen hastaların takibinin sonuçlarına ulaşamamasını söyleyebiliriz. Hastanemizde mantar zehirlenmesi nedeniyle ölen hasta olmamıştır. Fakat sevk edilen hastaların klinik sonuçlarına ulaşamadığı için mortalite oranını söyleyemiyoruz. Ayrıca semptom oluşturmamış zehirlenme vakalarının ilerleyen zamanlarda belirti ve bulgu verme ihtimali olduğu için gerçekte semptomatik hasta oranı bizim çalışmamızdaki orandan daha fazla olabilir.



Sonuç olarak, mantar zehirlenmeleri erişkinlerde önlenebilir morbidite ve mortalite sebepleri arasında yer almaktadır. Mantar zehirlenmesi konusunda toplumun bilinçlendirilmesi ve hastaların erken dönemde gecikmeden sağlık kuruluşuna başvurmaları önemlidir.

Kaynaklar

1. Schneider SM, Brayer A. Mushroom poisoning. In Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS ed. Emergency medicine. A comprehensive study guide, 5th edition. McGraw-Hill, 2000: 1317–1322.
2. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr, Klein-Schwartz W, Youniss J, Rose SR, Borys D, May ME. 2002 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med 2003; 21: 353–421.
3. Diaz JH. Evolving global epidemiology, syndromic classification, general management, and prevention of unknown mushroom poisonings. Crit Care Med. 2005 Feb; 33: 419–426
4. Aggarwal P,Wali J. Environmental toxins: Mushrooms. In: Diagnosis & management of common poisonings. Oxford University Press; 1997:384-388.
5. Tayfur M, Unluoglu I: Mushroom poisoning: An analysis of the data between 1996 and 2000. Eur J Emerg Med 2003; 46: 1071–1078.
6. Kalkan Ş, Tunçok Y, Güven H. İlaç ve Zehir Danışma Merkezine bildirilen olgular. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1998;12:275-283.
7. Akkose S, Bulut M, Armagan E, Cebicci H, Fedakar R. Acute poisoning in adults in the years 1996-2001 treated in the Uludag University Hospital, Marmara Region, Turkey. Clin Toxicol (Phila) 2005;43:105-109.
8. Mutlu M, Cansu A, Karakas T, Kalyoncu M, Erduran E. Pattern of pediatric poisoning in the east Karadeniz region between 2002 and 2006: increased suicide poisoning. Hum Exp Toxicol 2010;29:131-136.
9. Satar S, Seydaoglu G, Akpınar A, Sebe A, Karakoc E, Gumusay U, Yılmaz M, Gokel Y. Trends in acute adult poisoning in a ten-year period in Turkey: factors affecting the hazardous outcome. Bratisl Lek Listy 2009;110:404-411.
- 10.Yıldıztepe E., N. Hocaoğlu Aksay, Ö. Demir, A. Arıcı, K. Oran say, S. Evcim, Ş. Kalkan ve Y. Tunçok. Analysis of 2007 Data from Dokuz Eylül University Drug and Poison Information Center, Turkey. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2010;30:1622-1630
- 11.Öder N. 1972. Bolu İli ve Çevresinde Yetişen Zehirli ve Yenen Şapkalı 57 Mantarlar Üzerinde Taksonomik Araştırmalar (Doktora Tezi), Ankara Üniv. Tıp Fak. Botanik Kürsüsü, Ankara.
- 12.Eren SH, Demirel Y, Ugurlu S, Korkmaz I, Aktas C, Güven FM. Mushroom poisoning: retrospective analysis of 294 cases. Clinics (Sao Paulo). 2010;65:491-496.
- 13.Oztekin-Mat A. Plant poisoning cases in Turkey. Ann Pharm Fr 1994;52:260-265. [Abstract]
- 14.Yılmaz A, GURSOY S, VAROL O, NUR N, OZYILKAN E. Emergency room cases of mushroom poisoning. Saudi Med J. 2006;27:858-861.
15. Iliev Y, Andonova S, Akabaliyev V. Our experience in the treatment of acute Amanita phalloides poisoning. Folia Med (Plovdiv) 1999;41:30-37.
- 16.Erguven M, Yılmaz O, Deveci M, Aksu N, Dursun F, Pelit M, Cebeci N. Mushroom poisoning. Indian J Pediatr 2007;74:847-852.
- 17.Durukan P, Yildiz M, Cevik Y, İkizceli I, Kavalci C, Celebi S. Poisoning from wild mushrooms in Eastern Anatolia region: analyses of 5 years. Hum Exp Toxicol 2007;26:5795-82.
- 18.Nordt SP, Manoguerra A, Clark RF. 5-Year analysis of mushroom exposures in California. West J Med 2000;173:314-317.
- 19.Unluoglu I, Tayfur M. Mushroom poisoning: an analysis of the data between 1996 and 2000. Eur J Emerg Med 2003;10:23-26.
- 20.Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: Part I. J Emerg Med. 2005; 28: 53–62.
- 21.Mas A. Mushrooms, amatoxins and the liver. J Hepatol. 2005; 42: 166–169.
- 22.Brent J, Kulig K. Mushrooms. In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, eds. Clinical management of poisoning and drug overdose, 3rd edn. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998: 364–365.
- 23.Kol İÖ, Düger C, Gönüllü M. Yoğun Bakımda Tedavi Edilen Mantar İntoksikasyonu



Olgularının Değerlendirilmesi. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 26: 119 – 122.

24.T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri 2007. Mantar Zehirlenmesi. Sayfa:137-142.

25.Broussard CN, Aggerwal A, Lacey SR, Post AB, Gramlich T, Henderson JM, Younossi ZM. Mushroom poisoning- from diarrhea to liver transplantation.Am J Gastroenterol 2001;96:3195-3198.



Friedreich Ataksili Hastada Anestezi Yönetimi

The Anesthetic Management in a Patient with Friedreich Ataxia

Tuğba Doğu, Hasan Şahin, Tuncer Şimşek, Uğur Altınışik, Hüseyin Toman, Hatice Betül Altınışik, Hasan Ali Kiraz, Erkam Kömürücü, Mesut Erbaş

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Özet

Friedreich ataksisi (FA) nadir görülen herediter otozomal resesif bir hastalıktır. Friedreich ataksisi skolyoz gelişmesine neden olur ve eğer ciddi boyutlarda skolyoz varsa nefes almayı da güçleştirebilir. Skolyoz cerrahisi uygulanan, 6 yıl önce FA teşhisi konan ve anestezi riski ASA III olarak tespit edilen, 14 yaşındaki erkek hastayı sunmayı amaçladık. Propofol ve remifentanil infüzyonu ile total intravenöz anestezi (TIVA) uygulanarak anestezi sağlandı. Hastaya arter ve santral venöz basınç monitörizasyonu uygulamasının yanında BIS ve nöromuskuler monitörizasyon da yapıldı. Operasyon süresince hasta hemodinamik olarak stabil seyretti. Biz bu olgu sunumunda, skolyoz cerrahisi için anestezi uyguladığımız Friedreich ataksili bir hastada anestezi deneyimimizi literatür bilgileri ışığında tartışmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Anestezi, intravenöz, Friedreich ataksisi.

Abstract

Friedreich ataxia is a rare inherited autosomal recessive disorder. Friedreich's ataxia develops scoliosis which, if severe, may impair breathing. A 14-year-old patient with Friedreich's ataxia, which was diagnosed 6 years ago, and determined the anesthetic risk ASA III is presented for scoliosis surgery. Anesthesia was induced with total intravenous anesthesia (TIVA), remifentanil and propofol. With arterial pressure monitoring and central venous pressure monitoring, BIS monitoring and neuromuscular monitoring were used, too. The patient was hemodynamically stable during the operation. In this case, we discuss the anesthetic experience of a patient with Friedreich's ataxia underwent scoliosis surgery and literature review.

Keywords: Anesthesia, intravenous, friedreich ataxia.

Giriş

Friedreich ataksisi (FA) nadir görülen herediter otozomal resesif bir hastalıktır ve yaklaşık olarak görülme sıklığı 1/50.000'dir (1). Hastaların %95'inde kromozom 9q13 üzerinde bulunan FRDA geninin birinci intronunda GAA trinukleotid tekrar artışı mevcuttur. Bu durum demir homeostazında önemli bir role sahip olan fra-taksin proteininin düzeyinde azalışa yol açar. Friedreich ataksi hastalığının patogenezinin mitokondriyal demir birikimi ve bunun neden olduğu spesifik mitokondriyal enzim eksiklikleri, oksidatif strese artmış duyarlılık ve serbest radikal aracılı hücre ölümü sorumludur (2). Friedreich ataksisi'nin başlangıç semptomları 20'li yaşların başında ortaya çıkar. Ataksi, duysal kayıp ve kas güçsüzlüğü gibi nöropatolojik bulguların yanında, skolyoz, ayak deformiteleri ve hipertrofik kardiyomyopati sıklıkla görülen semptomlardır (1).

Friedreich ataksi hastalığı olan birçok kişide skolyoz gelişir, eğer ciddi boyutlarda skolyoz varsa nefes almayı da güçleştirebilir. Diğer semptomlar göğüs ağrısı, nefes darlığı ve taşı-

kardidir. Nöromuskuler hastalığı olan kişilerde anestezi uygulamasında birçok zorluk vardır. Perioperatif komplikasyonların, solunumsal ve kardiyovasküler disfonksiyon ile pulmoner aspirasyonun görülme riskinde belirgin artış mevcuttur. Bu hastalarda preoperatif değerlendirme ve komorbid koşulların en uygun şartlara getirilmesi kritik öneme sahiptir. Bu hastaların nöromuskuler bloker ilaçlara ve revers ilaçlara advers cevabı olabilir bu nedenle bu ilaçlar dikkatle kullanılmalıdır ve objektif nöromuskuler monitorizasyon ile titre edilerek uygulanmalıdır (3).

Biz bu olgu sunumunda, skolyoz cerrahisi için anestezi uyguladığımız Friedreich ataksili bir hastada anestezi deneyimimizi sunuyoruz.

Olgu Sunumu

Altı yıl önce FA teşhisi konmuş, 14 yaşındaki erkek hastaya skolyoz cerrahisi planlandı. Yapılan nörolojik muayenesinde dizartrik konuşma, üst ve alt ekstremitelerde ataksi ve derin duyu kaybı, hafif azalmış kas gücü tespit edildi.

Kardiyolojik muayenesinde oskultasiyon doğal olarak değerlendirildi. Elektrokardiyografisi (EKG) normal olan hastanın PA akciğer grafisinde kardiyotorasik indeks de normal olarak değerlendirildi. Hastanın Mallampati skoru II olarak ve ASA III olarak belirlendi. Hastanın tiromental mesafesi ve ağız açık-lığı normaldi. 8 saatlik açlığı takiben ameliyathane-neye alınan hastanın sol el sırtından 20 G intraket ile damar yolu açıldı. Sedasyon amacıyla 1 mg midazolam iv olarak verildi. Genel anestezi altında opere edilen olguda ameliyathane şartlarında preoperatif elektro-kardiyogram, pulsoksimetre, radial arter kateteri ve santral venöz kateter kullanılarak tam monitorizasyon uygulandı. Başlangıç ortalama kan basıncı 72 mmHg, kalp atım hızı dk.'da 82 atımdı. İndüksiyondan önce Train Of Four (TOF guard) cihazı ile nöromüsküler monitorizasyon uygulandı. Bispektral indeks (BİS) ve ısı monitörizasyonu da yapılan hastaya preoksijenasyon sonrası, anestezi indüksiyonu amacıyla 2 mg/kg propofol (Propofol %1 flakon, Fresenius Kabi, İstanbul), 1 µg/kg remifentanil (Ultiva flakon, Glaxo SmithKline, İstanbul) ve 0.6 mg/kg rokuronyum (Esmeron flakon, Organon, İstanbul) intravenöz olarak kullanıldı. Olguya 6.5 no'lu spiralli endotrakeal tüp ile endotrakeal entübasyon yapıldı. 40 kg olan hastaya tidal volum; 8 ml/kg, solunum frekansı; 12 /dk olacak şekilde mekanik ventilasyon uygulandı. Anestezi idamesinde %50 oksijen ve %50 N2 O kullanıldı. Operasyon süresince tidal volum ve solunum frekansı ETCO2 30-35 mmHg olacak şekilde ayarlandı. Anestezi idamesinde BIS değeri 40-50 arasında olacak şekilde propofol 4-10 mg/kg/s ve remifentanil 0.25-0.5 µg/kg/dk infüzyonu ile total intravenöz anestezi (TİVA) uygulandı. Kontrollü hipotansiyon uygulama amacıyla ortalama arter basıncı 60-70 mmHg arasında olacak şekilde remifentanil infüzyon dozları ayarlandı. Wake up testi yaptıkça propofol ve remifentanil infüzyonları giderek azaltıldı ve cerrah teste hazır olduğunu ifade ettiğinde propofol infüzyonu kesildi. Remifentanil infüzyonu eşliğinde %100 O2 ile manuel ventilasyona geçildi. Emirlere yanıt alınıp, cerrah testi yeterli bulunduğunda propofol ve nöromüsküler bloker ajanların bolus dozları yapıldı ve anestezi idamesi sağlandı. 4 saat süren operasyonda hasta hemodinamik olarak stabil seyretti. Reziduel noromusküler blokajı antagonize etmek için atropin 0.01 mg/kg, ne-

ostigmin 0.02 mg/kg verildi. Antagonizmadan 5 dakika sonra kas tonusunun yeterli olduğunun belirlenmesi sonrasında hasta ekstube edildi. Derlenme odasına alınan hasta 30 dakika hemodinamik bulgularının stabil seyretmesi ve bilincinin tam acık olması nedeniyle servise gönderildi. Postoperatif herhangi bir komplikasyon gözlenmeyen hasta 8. gün sorunsuz taburcu edildi.

Tartışma

Friedreich ataksili hastanın preoperatif dönemde nörolojik, kardiyak, pulmoner sisteminin değerlendirilmesi intraoperatif dönemde nöromusküler monitörizasyonu da içeren optimal monitorizasyon sağlanması, indüksiyonda hemodinamik yanıt uyandırılmamasına özen gösterilmesi ve peroperatif dönemde hemodinaminin sıkı takibi temel noktalarlardır. Friedreich ataksisinde, anestezi pratiğinde, genel anestezi uygulamalarında, kas gevşetici kullanımı hakkında spesifik bir referans olmamakla beraber, bu hastalıklarda depolarizan kas gevşeticilerden suksinilkolin kullanımından denerve kas hücrelerinden potasyum salınımı yoluyla hiperkalemik yanıt oluşması olasılığı nedeniyle kaçınılmaktadır (4). Nöromusküler Hastalığı olan hastalarda Malign Hipertermi riskindeki artış, volatil anestezi ve süksinilkolinden mümkün olduğunca kaçınmayı gerektirir.(3) Schmitt ve ark. FA teşhis edilmiş iki hastanın anestezi-sinde, anestezi idamesi için volatil anestezi yerine propofol ve sufentanil ile total intravenöz anestezi (TİVA) uygulamışlar ve rokuronyumdan derlenmede herhangi bir gecikme gözlemediklerini kaydetmişler non-depolarizan kas gevşeticilerin FA hastalarında güvenle kullanılabileceğini bildirmiştir (5). Pancora ve ark. , hastanın entübasyonunu kas gevşetici olmak-sızın propofol ve sufentanil kullanarak kolaylaştırdıklarını, idame sırasında da BIS (bispektral indeks) değerini 45-60 arasında tutacak şekilde optimal ilaç infüzyonu (remifentanil ve propofol) kullandıklarını ve sonuç olarak operasyon boyunca hemodinami ile ilgili olarak herhangi bir problem yaşamadıklarını bildirmiştir (6).

Z.N. Akçaboy ve ark. ise, sundukları artroskopi operasyonu yapılan olguda, kas gevşetici kullanmamışlar ve anestezi indüksiyonunda pro-



propofol ile alfentanil kullanarak LMA uygulamışlar, idamede de sevofluran ve N₂O-O₂ kullanmışlardır. Kısa etkili olan bu ajanlar ile hızlı bir derlenme amaçlamışlar ve sorunsuz bir operasyon geçirdiklerini bildirmişlerdir (7).

Levent ve ark. ise total kalça replasmanı yapılan FA'lı hastada anestezi indüksiyonunda propofol ve alfentanil kullanmışlar, endotrakeal entübasyonu kas gevşetici kullanmadan sağlamışlar ve operasyon boyunca kas gevşetici kullanmadan propofol infüzyonu ve aralıklı alfentanil bolus enjeksiyonu ile anesteziyi sürdürmüşlerdir. Anesteziden derlenme de hızlı ve sorunsuz olduğunu bildirmişlerdir (8). Wappler ve ark. nöromusküler hastalığı olan hastaların %69'unu, invitro kontraktür sonucunda Malign Hipertermi'ye daha yatkın bulunmuşlardır.(9) Nöromusküler Hastalığı olan hastalarda Malign hipertermi riskindeki artış, volatil anestezi ve süksinilkolinden mümkün olduğunca kaçınmayı gerektirir. Wake up test süresinde kullanılan anestetik ajanlar ve anestezi yöntemi etkin bir belirleyicidir. TIVA yönteminde daha kısa wake up süreleri bildirilmiştir. Wake up test sırasında anestezi derinliğinde takip edilmesi gerekir. Bu amaçla kullanılan BIS monitorizasyonun skolyoz cerrahisinde yararlı olduğu belirtilmiştir (10). Skolyoz cerrahisinde pek çok anesteziye göre en önemli sorun ciddi kan kaybı, büyük miktarda kan transfüzyonu ve bununla beraber ortaya çıkan komplikasyonlardır. Kanamayı azaltmak için kontrollü hipotansiyon tercih edilebilir (10). Biz de olgumuzda anestezi idamesinde gerek malign hipertermi riskinden sakınmak için, gerek konforlu bir wake up testi ve kontrollü hipotansiyon ile daha iyi kanama kontrolü yapabilmek için volatil anestezi yerine propofol ve remifentanil ile total intravenöz anestezi (TIVA) uyguladık. Rokuronyumdan derlenmede herhangi bir gecikme gözlemedik. BIS monitorizasyonu eşliğinde takip ettiğimiz hastanın Wake up testi sırasında da sorun yaşanmadı.

Sonuç olarak anesteziye literatür bilgileri ve hastamızdan elde ettiğimiz veriler ışığında Friedreich ataksisi tanıları hastaların skolyoz cerrahilerinde TIVA uygulamasının konforlu bir anestezi sağladığını ve nondepolarizan kas gevşeticilerin minimal dozda nöromusküler monitö-

zasyon eşliğinde kullanılmasının sakınca yaratmadığını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Pandolfo M. Friedreich ataxia: the clinical picture. J Neurol 2009; 1: 3-8
2. Kurul SH, Yiş U, Güzel AI, Kasap H, Başak N, Dirik E. Evaluation of the Cases with Friedreich Ataxia. Gulhane Med J. 2013; 55(2): 123-127
3. Romero, A. and Joshi, G. P. Neuromuscular disease and anesthesia. Muscle Nerve 48: 451-460, 2013
4. Morgan GE, Michail SM, Murray JM, Larson CP. Klinik Anesteziyoloji, 3. baskı, 2004; 9: 178-198.
5. Schmitt HJ, Wick S, Münster T. Rocuronium for muscle relaxation in two children with Friedreich's ataxia, Br J Anaesth 2004;92:592-6
6. Pancaro C, Renz D. Anesthetic management in Friedreich's ataxia, Pediatric Anesthesia 2005;15:433-4.
7. Akçaboy ZN, Akçaboy EY, Özek ÖC, Yılmaz AN, Göğüş N. Friedreich Ataksisi Olan Bir Hastada Anestezi Yaklaşım. Türk Anest Rean Der Dergisi 2011; 39(1):50-53
8. Levent K, Yavuz G, Kamil T. Anaesthesia for Friedreich's ataxia. Minerva Anesthesiologica 2000, 66(9):657-660
9. Wappler F, Scholz J, Von Richthofen V, Fiege M, Köchling A, Matschke J, Winkler G, Schulte am Esch J. Incidence of disposition for malignant hyperthermia in patients with neuromuscular diseases. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 1998 Jun;33(6):373-80
10. Gürkan Y, Eroğlu A, Kelsaka E, Kürşad H, Yılmazlar A. Skolyoz Cerrahisinde Anestezi. Turk J Anaesth Reanim 2013; 41: 88-97



Infantile Acute Hemorrhagic Edema: Four Attacks in Two Years

İnfantil Akut Hemorajik Ödem: İki Yılda Dört Atak

Gülcan Saylam Kurtipek¹, Fatma Tunçöz Akyürek², Arzu Ataseven¹, Çelebi Kocaoglu³, İlknur Küçükosmanoğlu⁴

¹Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Bölümü, Konya

²Selçuk Üniversitesi, Selçuklu Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Konya

³Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Bölümü, Konya

⁴Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Konya

Özet

İnfantil akut hemorajik ödem (İAHÖ), ani başlangıç ve ekimotik purpura ile karakterize hedef ve rozet şeklinde inflamatuvar ödemle seyreden benign bir hastalıktır. Genellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda görülür ve neredeyse hiç rekürrens gözlenmez. Bu hastalık kutanöz vaskülitin nadir bir formu olarak düşünülür. Burada biz kliniğimize başvuran ve İAHÖ tanısı alan bir kız çocuğunu bildirdik. Döküntü ilk kez 2 yaşın altında başlamış ve 2 yıl içerisinde 6 ay aralıklarla 4 kez tekrar etmiş. Literatürde relaps çok nadir olarak bildirilmiştir, biz bu vakayı hastanın 2 yaşının üzerine olması ve toplamda 4 atak geçirmesi üzerine seçtik.

Anahtar Kelimeler: İnfantil hemorajik ödem, purpura, relaps.

Abstract

Infantile acute hemorrhagic edema (IAHE) is a benign disease which is characterized by target and rosette-shaped inflammatory edema which has a dramatic beginning and characterized by ecchymotic purpura. It is generally seen in infants under 2 years of age and recurrence is hardly observed. It is thought that this disease is a rare form of cutaneous vasculitis. Here we reported a 4-year-old girl who applied to our clinic and was diagnosed IAHE. Serpigo first started at the age of 2 and repeated 4 times in 2 years with 6-month intervals. As the relapse was seldom reported in the literature, we chose to report this case owing to the fact that the patient was over 2 years old and had 4 attacks in total.

Keywords: Infantile acute hemorrhagic edema, purpura, relapse.

Introduction

Infantile acute hemorrhagic edema (IAHE) is a skin disease seen in infants between 4 months and 2 years of age and also seen in face, legs and acral areas following high fever and characterized by large rosette shaped purpuric lesions. Internal organ involvement is not observed and it spontaneously regresses in 3 weeks. Some authors consider the disease as a purely cutaneous form of Henoch-Schönlein purpura, and others believe that IAHE should be regarded as a distinct clinicobiologic entity within the spectrum of leukocytoclastic vasculitis (1-3).

Although it was first described by Snow et al. in the USA in 1913, this disease was then called the infantile acute hemorrhagic edema of the skin or post-infectious rosette pattern. However the Europeans described it like Finkelstein disease. It has not been classified in European countries yet (4,6). Its histopathological examination shows leukocytoclasia vasculitis.

Case Report

Having blariness on face, arms and legs and swollen lesions in the skin, a four-year-old girl from pediatric outpatient department was consulted. Her complaints had started 2 days ago and red swellings occurred on face, arms and legs following high fever. She had the same disease first when she was 2 years old. Following high fever, there had been blariness and swellings on cheeks, ears, and legs. Her complaints regressed in one week and purple spots disappeared in 10 days. She has had serpigo 4 times in total since she was 2 with 6-month intervals. Before serpigos, she had no medication and upper respiratory infection story.

During her dermatologic examination, there were erythema, pale centered, swollen and rosette shaped ecchymotic plaques and they were multiple plaques on the left cheek, a few plaques on the right cheek and multiple plaques upper and lower extremities (Figure 1, Figure 2 and Figure 3).

İletişim Bilgisi / Correspondence

Uzm. Dr. Gülcan Saylam Kurtipek, Konya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Bölümü, Konya

E-mail: gsaylamkurtipek@yahoo.com

Geliş tarihi / Received: 14.03.2014 Kabul tarihi / Accepted: 22.05.2014

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Yok / None



Figure 1: Multiple rosette-shaped purpuric plaques on left cheek.



Figure 2: Multiple rosette-shaped purpuric plaques on upper extremities.



Figure 3: Multiple rosette-shaped purpuric plaques lower extremities.

With infantile acute hemorrhagic edema and erythema marginatum pre-diagnosis, skin biopsy was taken from the patient. In the histopathologic examination; a small venule show striking fibrinoid necrosis and nuclear dust around the venul. Also so many extravase red blood cells can be seen easily (Figure 4a,b).

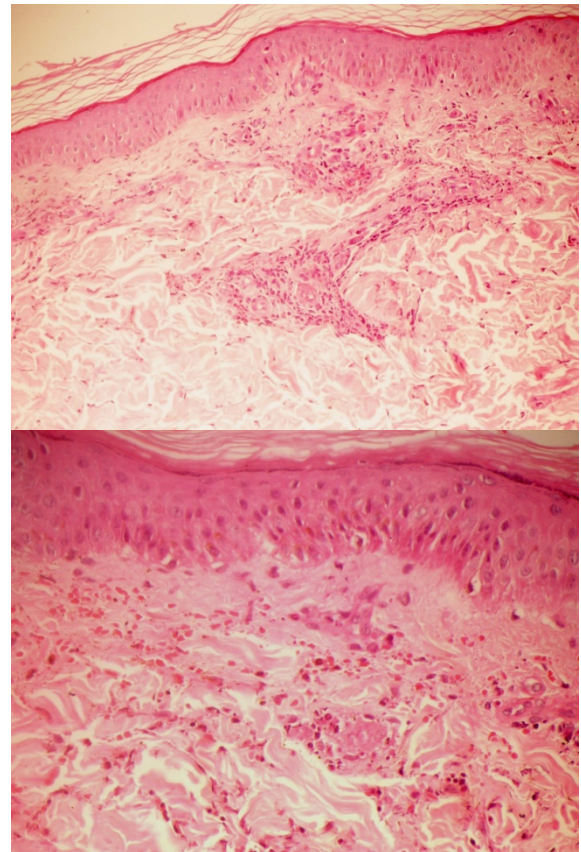


Figure 4a (HEx100): A small venule show striking fibrinoid necrosis and nuclear dust around the venul. Also so many extravase red blood cells can be seen easily.

Figure 4b (HEx 200): High power view of leukocytoclastic vasculitis.

With clinical histopathologic findings, infantile acute hemorrhagic edema was diagnosed in the patient. As it was a benign course disease and the lesions regressed spontaneously in 1-2 weeks, the treatment was not launched. In the control after 10 days, it was observed that the lesion regressed completely. The patient had no clinical findings such as nuisance and nausea-vomiting except cutaneous finding. Detailed examination was carried out in terms of internal organ involvement but a systematic finding was not detected.



Discussion

IAHE is regarded as an uncommon benign form of cutaneous vasculitis which forms in infants less than 2 years of age. The disease frequently occurs in winter months. It has little male domination. Etiology is still not known although 75% of the patients have upper-respiratory infection, urinary system infection, medication or immunization story. Rotavirus infection is the most important cause of nosocomial infections of childhood period and one of the most significant pathogens of this period in winter months. Therefore it is difficult to distinguish that the primary reason inducing the disease is resulted from this infection (1-5).

IAHE clinically; urticarial lesions and maculopapular rash are seen on chin, ears and extremities with fever and it is followed by target and medallion like purpura. Similar lesions were also reported in external genital (5,6). It is generally observed in infants under two years. The disease regressed in weeks without internal organ involvement.

The histopathologic features of IAHE is concordant with small vessel vasculitis holding middle and upper derme of capillary and postcapillary venules. The results of direct immunofluorescent studies show the presence of IgM, C3 and fibrinogen. These are not clear for the diagnosis. In addition, IgA storage was found in 1/3 of the cases (1,7).

In the differential diagnosis, Sweet syndrome, erythema multiforme, Kawasaki disease, purpura fulminans, purpura induced by trauma and granuloma faciale must be considered. The diagnosis is generally made by personal background, physical examination, laboratory studies and histological inspection.

It is still being discussed whether the IAHE is a benign variant of HSP or a separate clinical table in leukocytoclasia vasculitis spectrum. Though IAHE and HSP overlap cases are reported, most authorities think that these two diseases have different clinic and pathology. The outset age of IAHE is lower than HSP (2-24 months) and when compared with HSP, it is limited to the skin and there is less rash in the

skin according to HSP. Mostly relapse does not happen in this disease. In our patients, the lesions were seen at the age of 2 and relapsed four times with 6-month intervals until 4 years of age. HSP is often seen at 3-7 ages, and papulopetechial and urticarial lesions are seen on the extensor side of legs and hips (1,4). While systemic complications such as arthralgia, gastrointestinal hemorrhage and nephrite are common in HSP, these are rare in IAHE. General course of the disease is 12-20 days and relapse rate is much lower than HSP (4).

In 10-case serial paper with IAHE by Legrain et al., they reported 2 attacks in 2 patients, 4 attacks in 2 patients and no relapse in the other 6 patients. Legrain et al. think that these two diseases are overlap (5).

Consequently, IAHE is benign coursed form of leukocytoclastic vasculitis which is limited to the skin. Although frequent relapse was not seen in the patients, total 4 attacks were seen between 2-4 years of age in our patient.

References

1. Lerna VD, Lombardi M, Scooco GL. Infantile Acuta Hemorrhagic Edema and Rotavirus Infection. *Pediatric Dermatology* 2004; 21: 548-50.
2. Paradisi M, Annessi G, Corrado A. Infantile Acuta Hemorrhagic Edema of the skin. *Cutis*. 2001; 68(2): 127-9
3. Caksen H, Odabaş D, Kösem M, Arslan S, Oner AF, Ataş B, Akçay G, Ceylan N. Report of eight infants with acute infantile hemorrhagic edema and review of the literature. *J Dermatol* 2002;29(5):290-5.
4. Millard T, Harris A, MacDonald D. Acute infantile hemorrhagic edema. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 837-39.
5. Legrain V, Lejean S, Taieb A, Guillard JM, Battin J, Maleville J. Infantile acute
6. Hemorrhagic edema of the skin: Study of ten cases. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:17-22.
7. İnce E, Mumcu Y, Suskan E, Yalçınkaya F, Tümer N, Çin Ş. Infantile Acuta Hemorrhagic Edema: A Variant of Leukocytoclastic Vasculitis. *Pediatric Dermatology* 1995;12: 224-27.
8. Millard T, Harris A, MacDonald D. Acute infantile hemorrhagic oedema. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41(5):837-9.



The Dilemma of acute myocarditis and acute myocardial infarction: A case report

Akut miyokardit ve akut miyokart infarktüsü ikilemi: Vaka sunumu

Zeki Yüksel Günaydın¹, Özgür Enginyurt², Yusuf Emre Gürel³, Ahmet Kaya¹

¹ Ordu Üniversitesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ordu

² Ordu Üniversitesi, Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı, Ordu

³ Ordu Devlet Hastanesi, Kardiyoloji, Ordu

Özet

Göğüs ağrısı ve St segment elevasyonu ile gelen hastalarda düşünülecek ilk tanı akut miyokart infarktüsüdür. Ancak akut miyokart infarktüsü bazen miyokardit gibi bazı hastalıklarla karışabilir. Akut miyokart infarktüsü ve miyokardit ayrımı hikaye, fizik muayene, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve kardiyak-spesifik enzimlerle yapılır. Bu iki hastalığın tedavi ve prognozu birbirinden tamamen farklıdır. Ayırıcı tanıya varmak ve koroner anjiyografi kararı verebilmek hayat kurtarıcıdır. Bu iki hastalığın ayırımında elektrokardiyografi çok önemlidir. Elektrokardiyografi bulguları farklı olmasına rağmen, bazen akut miyokart infarktüsü ve akut miyokardit birbirini taklit edebilir. Fokal ST elevasyonu ile birlikte resiprok ST depresyonu bulunan 22 yaşında miyokardit tanısı konulan bir hastayı sunduk.

Anahtar Kelimeler: Miyokardit, miyokart infarktüsü, Prinzmetal Angina, koroner anjiyografi.

Abstract

The first diagnosis in patients with chest pain and ST segment elevation is acute myocardial infarction. But acute myocardial infarction sometimes can be confused with other diseases such as myocarditis. Discrimination of acute myocardial infarction and acute myocarditis can be made by history, physical examination, electrocardiography, echocardiography and cardiac-specific enzymes. The treatment and prognosis of those two diseases are completely different. The differential diagnosis and decision of coronary angiography is lifesaving. Electrocardiography is very important in the differentiation of these two diseases. Although ECG findings are different, acute myocarditis and acute myocardial infarction sometimes imitate each other. 22 years old male patient diagnosed as myocarditis and focal ST elevation with reciprocal ST depression presented in this case.

Keywords: Myocarditis, myocardial infarction, Prinzmetal angina, coronary angiography.

Introduction

Chest pain is one of the most common causes admitting to the emergency department (1). Although there are not any life-threatening conditions in these patients, the physicians must distinguish the patients with acute coronary syndromes which requiring emergency intervention from non-severe patients. First evaluation of patients with chest pain is identifying the chest pain characteristics with electrocardiographic (ECG) findings and cardiac-specific enzymes and then the patient usually can be diagnosed. But in some cases it is very difficult (2). Although the first diagnosis that comes to mind in a patient with chest pain and ST segment elevation is myocardial infarction, also other diagnoses such as pericarditis, myocarditis, Prinzmetal angina should be considered. ECG is important especially in giving a decision of emergency coronary angiography (3). We present a 22-year-old patient who admitted with chest pain and diagnosed with myocarditis by coronary angiography.

Case Presentation

A 22-year-old male patient was admitted to the emergency department with sudden chest pain onset 2 hours ago. He was a nonsmoker and had no hypertension, diabetes, dyslipidemia and cocaine usage in his history. The patient had been severe influenza infections two weeks ago, he had used paracetamol 500mgx2 and chlorpheniramine 4mg x2 treatment for 1 week and the complaints has declined. On physical examination, arterial blood pressure was 110/70 mmHg, pulse 100/min, fever 37.4 ° C, respectively. On cardiac auscultation S1 and S2 were normal, additional sound, pathologic murmur and pericardial friction sound were not observed. Minimal PR depression and concave ST elevation of 1 mm in first derivation, also 1 mm concave ST elevation in lead aVL was observed in 12-lead electrocardiography. In third derivation and in aVF 1 mm evident ST segment depression was observed (Figure 1). On admission troponin and d-dimer values were negative. The other laboratory findings were normal except the

İletişim Bilgisi / Correspondence

Dr. Zeki Yüksel Günaydın, Ordu Üniversitesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ordu

E-mail: zgunaydin@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: 27.04.2014 Kabul tarihi / Accepted: 11.06.2014

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Yok / None

leukocyte $10600 \times 10^3/\mu\text{L}$ and c reactive protein 2.3mg/dL. Regional wall motion abnormalities was not observed on transthoracic echocardiography.

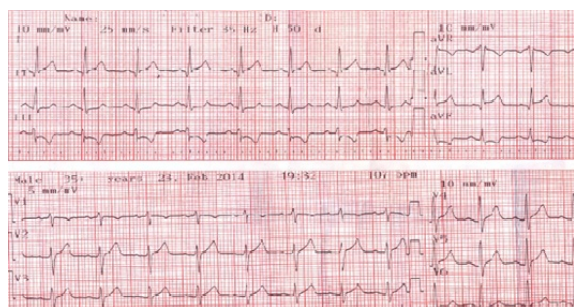


Figure 1- Initial 12 lead ECG. ST elevation ve PR depression in lead I and aVL, ST depression in leads III and aVF.

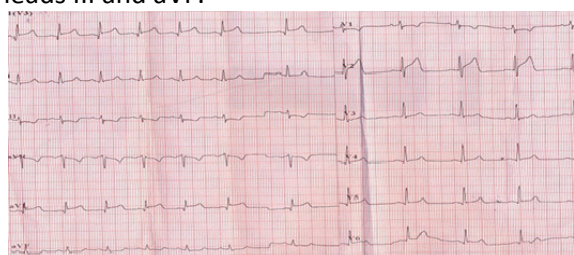


Figure 2- ECG at 15 hour. ST elevation in leads I and aVL. ST depressions in leads III ve aVF, ST elevation just started in leads V5-V6.

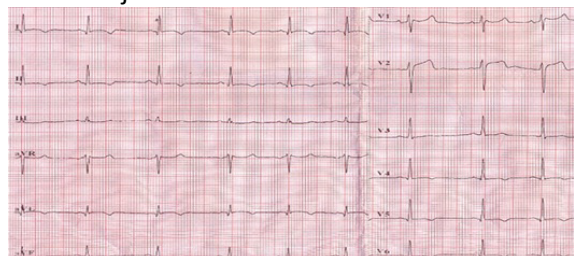


Figure 3- ECG during discharge (5th day).

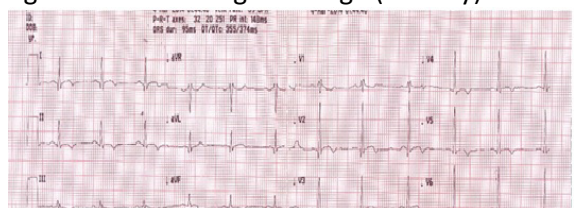


Figure 4- ECG after 1 week from discharge.

The patient was hospitalized in the coronary care unit because of severe chest pain and ST segment changes in the electrocardiography. Chest pain on precordium was pressured and spread to the patient's lower jaw, severity of pain was decreasing by leaning forward or changing the position. First of all intramuscular diclofenac (IM) sodium 75 mg / im was injected and acetylsalicylic acid 300 mg, metorolol

intravenously (IV) 25 mg, nitroglycerin 5 micrograms / min was added as a precaution for the possible acute lateral myocardial infarction or vasospastic angina, the pain was relieved, 4 hours later ECG and troponin tests were repeated. Concave ST elevations and reciprocal depression has continued and value of troponin was detected 3.2 ng / ml. ECG was repeated at frequent intervals, but the dynamic changes in ECG were not observed. After 10 hours of his admission, chest pain of the patient has intensified again, as a precaution to possible myocarditis or myocardial infarction diclofenac sodium 75mg/IM applied again and nitroglycerin dose increased 10 micrograms / min, then 20 micrograms/ min. Chest pain did not change significantly. After 12 hours of admission, troponin was detected 10.6 ng / ml. 800 mg of oral ibuprofen and prednisolon 40 mg / IV was applied. There was no response to nitrate, analgesic and anti-inflammatory agents. With tramadol 50 mg / IM chest pain decreased. After 15 hours of admission, in ECG, ST elevation in leads of V5-V6 viewed which had not been in the first ECG (Figure 2). For this reason coronary angiography was performed on the patient. Congenital anomalies, thrombosis or vasospasm was not observed in the coronary arteries. It was evaluated as normal. Treatment of Ibuprofen 800 mg x 3 and during the times when the pain was severe, tramadol 50 mg / IM was continued, at 2nd, 3rd, 4th days chest pain has relieved day by day, at 5th day the pain greatly reduced, ST depression in 3 and aVF in ECG and ST elevations in 1 and aVL came isoelectric line (Figure 3). The patient was discharged with the treatment of oral ibuprofen 800mgx3 and after one week, in the ECG (Figure 4) it was observed that ST elevation in I and aVL derivations, also ST depression in II and aVF derivations have decreased, common t negativity viewed.

Discussion

Initial assessment of patients admitted with chest pain made with physical examination, electrocardiography, cardiac specific enzymes and often can be diagnosed. But in somecases it is difficult to diagnose (2,3).

In acute myocardial infarction, on precordium, a suppressing, overwhelming and tightening pain occurs that can spread to the jaw and left arm and that pain is more severe and continuous. Pain disappears with revascularization of related vessel or necrositation of myocardial area. In Prinzmetal (vasospastic) angina, the character of the pain is similar to myocardial infarction but the pain is intermittent and usually takes less time. ECG is in normal appearance when there was not pain. In acute myocarditis, chest pain is sharp and pleuritic, it is related with the movement. However, patients are not always applying to the hospital with typical symptoms such that (3,4,5,6). In our patient chest pain had started suddenly. It was such a suppressing pain and spreading to his lower jaw (these symptoms were suggestive of an ischemic pain) and decreasing by leaning forward (that is in favor of myocarditis). Spreading and the character of pain suggested acute myocardial infarction in the first, but the patient's age, history and risk factors were incompatible with this diagnosis. Periodically increases of the patient's pain was suggestive vasospastic angina. Because of chest pain being subjective and variable and determination of cardiac enzymes in the blood takes time, 12-lead electrocardiogram during the application is very important (2,3). In acute myocardial infarction, ST segment elevation in successive leads belongs to related vessel is observed by ≥ 1 mm convex ST elevation, there is a reciprocal ST depression. In vasospastic angina it is encountered with the same findings as myocardial infarction (1-6). According to our classic information it is usually seen prevalent concave ST segment elevation in acute pericarditis. ST depression is not observed except V1 and aVR, in acute myocarditis ST elevation is seen more convex and more localized than pericarditis because of myocardial involvement. In acute pericarditis ST depression is never observed except V1 and aVR, in acute myopericarditis ST depression is rarely observed (6). In our patient, ST elevation is in I, aVL V5, V6 leads (lateral derivations) and ST depression (reciprocal change) is in III and aVF, so this was in favor of acute myocardial infarction. However, these ST elevations were concave and there was a PR depression in the first derivation that was in favor of acute

myopericarditis. In the literature it has been reported that in very rare cases ST elevation and reciprocal ST depression is observed together in myopericarditis.

Troponin is the most specific and most commonly used marker that indicating myocardial damage. It is measurable in the blood approximately 4-6 hours later from inception of chest pain. For this reason, it is not benefit in patients who admitted in the early period (8). Chest pain of our patient had started two hours ago and troponin values were determined negative during the application and then. at 4th and 12nd hours measured again and sequentially 2.3 and 10.6 ng / dl were determined. We suggested that a serious damage at the myocardium because of these high values and gradually increasing pain, but it did not help to distinguish these two diseases.

Acute myopericarditis, acute MI and Prinzmetal angina imitate to each other because of similar clinical, electrocardiographic and laboratory findings and it is difficult to diagnose. In most of these group of patients there are not life-threatening situations, physicians should separate those patients with acute coronary syndrome that is requiring emergency intervention from non-severe patients. In the cases of difficult discrimination, coronary angiography can be performed to exclude of acute coronary syndrome (2). It could not be diagnosed to our patient differential diagnosis of acute MI, acute myopericarditis and Prinzmetal angina with clinical and non-invasive methods, but after coronary angiography myopericarditis were diagnosed as a result of the coronary arteries are normal. In the period till diagnosis what kind of treatment protocol will be applied is open to debate.

When myocardial infarction diagnosed it should be given acetylsalicylic acid by 300 mg. at the earliest time up to revascularization, if there is not a contraindication it should be continued with beta-blockers with repeated doses first IV then oral. In order to reduce the severity of chest pain and coronary vasodilatation, nitroglycerin should be applied.



If chest pain continues sedatives can be applied. In vasospastic angina, calcium channel blockers and perlinganit should be given. In acute myopericarditis, nonsteroid anti-inflammatory drugs use as initial therapy, especially ibuprofen is preferred because of the wide range of doses and safety (10). Because of corticosteroids can cause to recurrent pericarditis attacks; it is recommended to use in a controlled manner, it is added to treatment if there is no response to NSAIDs and colchicine (11). Because of his age, history, risk factors, concave ST elevation and PR depression NSAII was performed to our patient principally by intramuscularly. 300 mg acetyl salicylic acid, IV metoprolol and nitroglycerin were also given to the patient but we couldn't get a possitive response. Because of recurrence and increase of chest pain tramadol by 50 mg IM applied and the pain is passed. After effect of tramadol the patient's chest pain started again, where upon, with the suspicion of acute myocardial infarction coronary angiography has been applied. Because of determining normal coronary arteries on coronary angiography, NSAII therapy was continued and the patient's pain gradually decreased.

Considering his age, risk factors and history, the first diagnosis that came to mind was myopericarditis but absence of reciprocal ST-segment depression in ECG and being a compressive pain in central part of the chest and not responding to non-steroidal anti-inflammatory drugs; acute coronary syndrome was suggested. The most important feature of our case was observation of such a severe pain and also absence of unexpected reciprocal ST depression in inferior (III and AVF) leads which seen only in few cases in the literature. This can due to widespread and severe inflammation in the lateral wall of the left ventricle compared to other regions. So electrocardiography act as an acute lateral myocardial infarction and reciprocal ST depression was seen.

Patients with chest pain are not always admitted with typical complaints. Patients with myopericarditis with atypical presentation can be confused with myocardial infarction. Unlike

our traditional knowledge, reciprocal ST depression also may be observed in myopericarditis, physicians should have knowledge on this subject. There is not enough information in the literature on this subject. It should be made a wider research for the separation of these two entity which treatment and prognosis completely different to each other

References

1. Pitts SR, Niska RW, Xu J, Burt CW, US Dept of Health and Human Services National hospital ambulatory medical care survey: 2006 emergency department summary. Natl Health Stat Report. 2008; 6: 1-38.
2. Nisbet BC, Breyer M. Acute myopericarditis with focal ECG findings mimicking acute myocardial infarction. J Emerg Med 2010; 39: 153-8
3. Coppola G, Carità P, Corrado E, Borrelli A, Rotolo A, Guglielmo M, Nugara C, Ajello L, Santomauro M, Novo S. ST segment elevations: Always a marker of acute myocardial infarction? Indian Heart J. 2013; 65: 412-23
4. Kontos MC, Diercks DB, Kirk JD. Emergency Department and Office-Based Evaluation of Patients With Chest Pain , Mayo Clin Proc. 2010; 85: 284-299
5. Karjalainen J, Heikkilä j. Incidence of three presentations of acute myocarditis in young men in military service. A 20-year experience. J Eur Heart J. 1999 ; 20: 1120-5.
6. Kusama Y1, Kodani E, Nakagomi A, Otsuka T, Atarashi H, Kishida H, Mizuno K. Variant angina and coronary artery spasm: The clinical spectrum, pathophysiology, and management. J Nippon Med Sch 2011; 78: 4-12
7. Ariyarajah V, Spodick DH. Acute Pericarditis Diagnostic Cues and Common Electrocardiographic Manifestations. Cardiology in Review 2007; 15: 24-30
8. Nageh T, Sherwood RA, Harris BM, Byrne JA, Thomas MR. Cardiac troponin T and I and creatine kinase-MB as markers of myocardial injury and predictors of outcome following percutaneous coronary intervention. Int J Cardiol. 2003; 92: 285-93
10. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y, Tomkowski WZ, Thiene G, Yacoub MH. Guidelines on the diagnosis and



management of pericardial diseases, executive summary; the Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 587–610

11. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Demichelis B, Pomari F, Moratti M, Gaschino G, Giammaria M, Ghisio A, Belli R, Trincherò R. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial *Circulation* 2005; 112: 2012–6.



Miyastenik Krizli Olgunun Acil Sezaryeninde Anestezik Yaklaşım

Caesarean Anesthesia in Myastenic Crisis

Sadık Özmen, Uğur Altınışık, Hatice Betül Altınışık

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Isparta

Özet

Miyastenia Gravis (MG) postsinaptik asetilkolin reseptörlerinin inaktivasyonu sonucunda oluşan otoimmün bir hastalık olduğundan anestezi uygulamaları çeşitli özellikler içermektedir. 35 yaşında MG tanılı, düzensiz ilaç kullanan, kas güçsüzlüğü olan ama akut atak geçirmemiş miadında gebeye epidural anestezi eşliğinde elektif sezaryen planlandı. Takiplerinde solunum sıkıntısı, akut kas güçsüzlüğü ve fetal distress gelişmesi üzerine genel anestezi altında acil sezaryene alındı. Anestezi induksiyonu 100mg propofol, 10mg atraküryum ile sağlandı. Anestezi idamesi %4-5 Desfluran ile sürdürüldü. Bebeğin 1.dk APGAR: 3, 5.dk APGAR: 6 olması üzerine yenidoğan ünitesine alınarak CPAP uygulandı. Anne ve bebeğin ilk kan gazı analizinde solunumsal asidoz tespit edildi. Operasyonun sonunda solunumu yetersiz olan anne, 45 dakika entübe takip edildi. İkinci kan gazının normal olması üzerine ekstübe edildi. Ekstübasyondan 20dk önce ve 40dk sonra 0.25mg neostigmin verildi. Bebeğin solunumu giderek düzeldiğinden entübasyon ihtiyacı olmadı. MG'li olgularda öncelikle rejyonel anestezi uygulamaları tercih edilmelidir. Ancak kas güçsüzlüğü, miyastenik kriz gibi acil durumlarda genel anestezinin uygun ajanlarla uygulamasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Miyastenik Kriz, anestezi.

Abstract

Myasthenia Gravis (MG) is an autoimmune disease caused by inactivation of postsynaptic acetylcholine receptors; consequently general anesthetic interventions in these patients comprise various features. A 35 year-old MG diagnosed term pregnant was planned to perform elective C/S under epidural anesthesia. Her anamnesis provided a given 60 mg pridostigmin treatment, which was irregularly obeyed during pregnancy, fatigue symptoms and muscular weakness. She had not an acute attack recently. Her follow-up revealed fetal distress, maternal dyspnea and acute muscular weakness, thus she was taken to C/S under general anesthesia. Induction was carried on with 100 mg propofol and 10 mg atracurium, and maintained with 4-5% desflurane. 1st minute APGAR of the newborn was 3, and 5nd minute was 6, hence the newborn was applied continuous positive airway pressure (CPAP). Respiratory acidosis was detected from the first blood gas analyses of the mother and the baby. Since her postop respiration was insufficient, she was intubated and followed for 45 minutes till her second blood gas analysis was normal, and soon was extubated. She was given 0.25mg neostigmine 20 minutes before and 40 minutes after the extubation. The newborn needed no intubation for his respiration recovered rapidly. Regional anesthetic applications should be preferred at first in MG cases. Our conviction is that using general anesthesia with appropriate agents may be of benefit in not until respiratory support requiring cases like MG crisis and muscular weakness.

Keywords: Myasthenic Crisis, anesthesia.

Giriş

Miyastenia Gravis (MG) nöromuskuler plaktaki postsinaptik nikotinik asetilkolin reseptörlerinin inaktivasyonu ile oluşan otoimmün bir hastalıktır. İnsidans 1/10000'dir. İskelet kaslarının güçsüzlüğü ve aşırı yorgunluğu ile karakterizedir. Kontrolsüz MG solunum yetmezliği gibi yaşamı tehdit eden sorunlara neden olabileceğinden; gebelik boyunca sıkı takibi gerektirir. Bu hastalar, nöromuskuler kavşağa etkili ilaçlara karşı oldukça hassas olduklarından genel anestezi uygulamaları çeşitli özellikler içermektedir (1,2).

Bu olgu sunumunda, miyastenik krizdeki acil sezaryende anestezi yönetimini sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Kadın-doğum kliniğine müracaat eden 35 yaşında 146 cm boyunda 55 kg ağırlığında MG tanılı miadında gebe, takip ve tedavi için yatırıldı. Olguya pelvik darlık ve intrauterin fetal gelişme geriliği nedeniyle elektif sezaryen ameliyatı planlandı. Olgunun hikayesinde; 60 mg/gün Mestinon (pridostigmin bromid, Meda Pharma, İstanbul/Türkiye) tedavisi aldığı ancak gebelik süresince düzensiz ilaç kullanımı olduğu öğrenildi. Olgu çabuk yorulma ve kas güçsüzlüğü tariflerken, yakın tarihte geçirilen akut atak veya solunum sıkıntısı yoktu. Yapılan hemogram ve biyokimya incelemeleri ile pıhtılaşma ve tiroid fonksiyon testlerinin normal bulunması üzerine epidural anestezi



altında operasyon kararı verildi. Ancak annenin takiplerinde akut solunum sıkıntısı ve kas güçsüzlüğü gelişmesi, fetal distressin de eşlik etmesi üzerine acil şartlarda sezaryene alındı. Olguya rutin noninvaziv monitörizasyon ve ulnar sinirin stimülasyonunu ölçmek için iki sinir elektrodu sağ el bileği üzerine yerleştirilerek monitörizasyon yapıldı. %100 O₂ ile preoksijenasyon yapıldı. Anestezi indüksiyonu 100 mg Propofol (propofol %1, Fresenius Kabi, İstanbul/Türkiye), kas gevşemesi 10 mg Tracrium (atraküryum besilat, Glaxo Smith Kline, İstanbul/Türkiye) ile sağlanarak krikoid bası eşliğinde endotrakeal entübasyon yapıldı. Entübasyon sonrası nazogastrik sonda uygulandı. Anestezi idamesi %4-5 Desfluran, %50 medikal hava ve %50 O₂ ile sürdürüldü. Entübasyon sonrası anne kan gazı analizi için kan örneği alındı. İnsizyonu takiben 4. dakikada doğan bebeğin 1.dk APGAR değeri 3 (kas tonusu:1, kalp hızı:1, uyarılara cevap:0, cilt rengi:0, solunum:1), 5.dk APGAR değeri 6 (kas tonusu:1, kalp hızı:2, uyarılara cevap: 1, cilt rengi:1, solunum:1) olarak değerlendirildi. Bebek yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınarak mekanik ventilatörle CPAP uygulandı. Anne ve bebeğin kan gazı analizlerinin her ikisinde de solunumsal asidoz tespit edildi. Operasyonun bitiminden sonra spontan solunumu yetersiz olan anne, entübe takip edildi. Yaklaşık 45 dakika sonra spontan solunumunun yeterli hale geldiği gözlemlendi. İkinci kan gazı örneği alınması ve kas gücünün yeterli hale geldiğinin gözlenmesini takiben ekstübe edildi. Ekstübasyondan 20 dk önce ve 40 dk sonra 0.25 mg IV neostigmin verildi. Annenin ikinci kan gazının normal değerlerde olması ve olgunun genel durumunun iyi olması üzerine yaklaşık 60 dakika sonra uyandırma odasına gönderildi. Bebeğin yenidoğan ünitesindeki takiplerinde; solunumu giderek düzeldiğinden entübasyon ihtiyacı olmadı. 60. dk kan gazı normal sınırlarda gelen bebek rutin işlemler sonrası servise gönderildi.

Tartışma

MG hastalarında anestezi yaklaşım birçok özellikler içermektedir. Ameliyat öncesi değerlendirmede hastalığın safhası, etkilenen kas grupları, aldığı ilaçlar ve varsa yandaş hastalıklar dikkate alınmalıdır. Solunum kasları

ve bulber fonksiyonları bozulmuş olanlarda pulmoner aspirasyon riski daha fazladır. Operasyon türü ve hastanın durumu uygunsa rejyonel anestezi tercih edilmelidir. Santeularia ve ark.'ı (3) MG tanılı doğum yapan 15 hastayı inceledikleri çalışmalarında; hem vajinal doğum hem de sezaryan operasyonu için ilk tercihin epidural anestezi olması gerektiğini belirtmişlerdir. Genel anestezinin sadece hastada solunum yetmezliği gelişmesi durumunda tercih edilmesini önermişlerdir. Olgumuzda epidural anestezi ile operasyon planlanmasına rağmen, akut solunum sıkıntısı, kas güçsüzlüğü gelişmesi ve fetal distressin de eşlik etmesi üzerine acil şartlarda genel anestezi uygulandı. Olgumuzun indüksiyonunda propofol ve kas gevşetici olarak atraküryum; idamede ise desfluran tercih edildi. Genel anestezide kas gevşeticiler dışında standart anestezi yöntemleri kullanılabileceği bilinmektedir. Ancak barbiturat ve opioidlerin düşük dozları dahi uzamış solunum depresyonu yapabildikleri bildirilmiştir. Riegler ve ark. (4) opioid ve barbituratların en az depolarizan kas gevşeticiler kadar kontrendike olduğunu belirtmişlerdir. İndüksiyonda en uygun ajan propofol, idamede ise volatil anesteziiklerdir. Yapılan çalışmalar volatil anesteziiklerin etkileri arasında herhangi bir fark olmadığını göstermiştir (5). N₂O kullanılmasında bir sakınca bulunmamıştır (6). Bununla birlikte kas gevşetici ajan kullanımı oldukça tartışılmıştır. MG'li hastalar süksinilkoline karşı dirençlidirler çünkü asetilkolin reseptörleri otoantikolar tarafından bloke edilmiştir. Preoperatif antikolinesteraz tedavisi tabloyu daha karmaşık hale getirir ve süksinilkolinin etkisi tahmin edilemeyeceğinden kullanımından kaçınılmalıdır (7). MG'li hastalarda reseptör sayısı azaldığından nondepolarizan ajanlara karşı da oldukça duyarlıdır. Bu nedenle kısa-orta etkili kas gevşeticiler tercih edilmekte ve dozlarda kısıtlamaya gidilmektedir. Kas gevşetici olarak en çok tercih edilen ajan, kısa etki süresi ve spontan eliminasyona uğraması özellikleri nedeniyle atraküryumdur (8,9). Bell ve ark. (8) atraküryumun normal dozunun %10-20'si kadarının yeterli olduğunu bildirmişlerdir. Preoperatif solunum yetmezliği olan hastalarda genel anestezi sonrası ekstübasyon zamanında uzama görülebilir. Biz olgumuzda 10 mg



atraküryum ile kas gevşemesi sağladık. Postoperatif yeterli spontan solunum olmadığından olguyu 45 dk süreyle entübe halde takip ettik. Bu durumu, düzenli tedavi almadığını bildiğimiz olgunun preoperatif solunum yetmezliği olmasına bağlayarak ekstübasyondan 20 dk önce ve 40 dk sonra 0.25 mg IV neostigmin uyguladık. Takiplerinde de olgumuzda tekrar solunum sıkıntısı gelişmedi. Miyastenik annelerin bebeklerinde ise; doğum sonrası 1-3 hafta geçici miyasteni izlenebileceği, bazı bebeklerde kontrollü solunum gerekebileceği bildirilmiştir (10). Olgumuzda doğum sonrası APGAR değeri düşük olan bebeğe, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatörle CPAP uygulandı. Takiplerinde solunumu düzelen ve 60. dk kan gazı normal sınırlarda gelen bebeğin entübasyon ihtiyacı olmadı.

Sonuç olarak; MG'li olgularda anestezi yöntemi olarak öncelikle rejyonel anestezi uygulamaları tercih edilmelidir. Ancak miyastenik kriz gibi genel anestezinin gerekli olduğu olgularda, uygun ilaç seçiminin hayat kurtarıcı olduğunun unutulmaması gerektiği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Mahli A, Aldemir Ö, Coşkun D, Akçabay M, Yardım Ş. Miyastenik Hastalarda Kas Gevşetici Kullanılmaksızın Anestezik Yaklaşım (Üç Olgu Sunumu). *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2002;22:308-12.
2. Erkal H , Özyurt Y, Arıkan Z. Myasthenia Gravis and anesthesia: a case report. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2006;2:141-3
3. Santeularia MT, Unzueta MC, Casas JI, Vilanova F, Roldan J, Villar Landeira J. Obstetrical anesthesia in 15 women with myasthenia gravis. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1998;45:41-5.
4. Riegler R, Lischka A, Neumark J. Problems of anesthesia for cesarean section in myasthenia gravis. *Anaesthesist* 1983;32:403-6.
5. Kiran U, Choudhury M, Saxena N, Kapoor P. Sevoflurane as a sole anaesthetic for thymectomy in myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:351-3.
6. Gardner SV, Evans NR. The ProSeal laryngeal mask in myasthenia gravis. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:671-4.

7. Baraka A, Baroody M, Yazbeck V. Repeated doses of suxamethonium in the myasthenic patient. *Anaesthesia* 1993;48:782-4.
8. Bell CF, Florence AM, Hunter JM, Jones RS, Utting JE. Atracurium in the myasthenic patient. *Anaesthesia* 1984;39:961-8.
9. Baraka A. Onset of neuromuscular block in myasthenia patients. *Br J Anaesth* 1992;69:227-8.
10. Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, Petrera P, Ragni N. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:129-38.



Atipik yerleşimli dev apokrin hidrokistom: Olgu sunumu

Atypical localized giant apocrine hydrocystoma: Case report

Hatice Uce Özkol¹, Abdullah Ünal¹, Gülay Bulut²

¹ Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Van

² Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Van

Özet

Apokrin hidrokistomalar (kistadenomalar) apokrin kaynaklı benin kistik yapılardır. Apokrin hidrokistomalar genellikle soliter lezyonlar şeklinde oluşur. Bununla birlikte nadiren multiple olabilirler. Lezyonlar sıklıkla baş ve boyun bölgesinde, iç epikantus ve göz kapakları boyunca yerleşir. Bir apokrin hidrokistoma gelişimi için uyaranlar tam olarak bilinmemektedir. Bu yazıda apokrin kistadenom tanısı alan 66 yaşında bir bayan hasta sunuldu. Hastamızın 2 yıldır sağ dizinde kabartı şikâyeti vardı. Dermatolojik muayenesinde sağ dizde 2x1 cm ebatlı mavimsi-morumsu kist mevcuttu. Histopatolojik ve klinik olarak apokrin kistadenom tanısı konulan lezyonun dev boyutlu ve atipik yerleşimli olmasından dolayı olguyu sunmayı uygun bulduk.

Anahtar Kelimeler: Dev apokrin hidrokistom, diz, atipik yerleşim.

Abstract

Apocrine hydrocystomas (cyst adenomas) are apocrine originated benign cystic structures. Apocrine hydrocystomas are generally formed as solitary lesions and may be occasionally multiple. Lesions are located in the regions around the head and neck and internal epicanthus, along the eyelids. The principle cause of apocrine hydrocystoma is still unknown. In this article a 66 years old female patient is presented with the diagnosis of apocrine hydrocystomas. The patient had papule on right knee for 2 years. Upon dermatologic examination there was a bluish-purple cyst 2x1cm in size on her right knee. We decided to present the case since the patient was histopathologically and clinically diagnosed as apocrine hydrocystoma, the patient's lesion giant in size and located atypically.

Keywords: Giant apocrine hydrocystoma, knee, atypical localization.

Giriş

Apokrin hidrokistoma (AH) benin kistik bir tümördür. AH sıklıkla apokrin bezlerinin adenomatöz kistik proliferasyonundan kaynaklanan solid kistik lezyonlardır. Özellikle baş ve boyun bölgesinde yerleşmeye yatkındır (1). Hidrokistomalar nadiren 10 mm yi aşar, ancak genellikle 1-3 mm ebatlarındadır. Dev ve multioküler hidrokistomalar nadiren görülür. Hidrokistomalar tedavisiz kaldıklarında zamanla büyürler. Patofizyolojileri bilinmemektedir. Kistler benindir, seyrek olarak semptomlara neden olabilir ve çıkarıldıklarında nadiren tekrarlayabilirler (2). Klinik olarak lezyonlar mavimsi, saydam, soliter, nodüller lezyonlar şeklindedir ve genellikle yüzde lokalize olur. AH ayırıcı tanısında pigmente nevüs, melanoma, blue nevus ve kistik bazal hücreli karsinom düşünülmelidir (3). Histopatolojik ve klinik olarak AH tanısı konulan lezyonun dev boyutta olması ve atipik lokalizasyonundan dolayı hastayı sunmayı uygun bulduk.

Olgu Sunumu

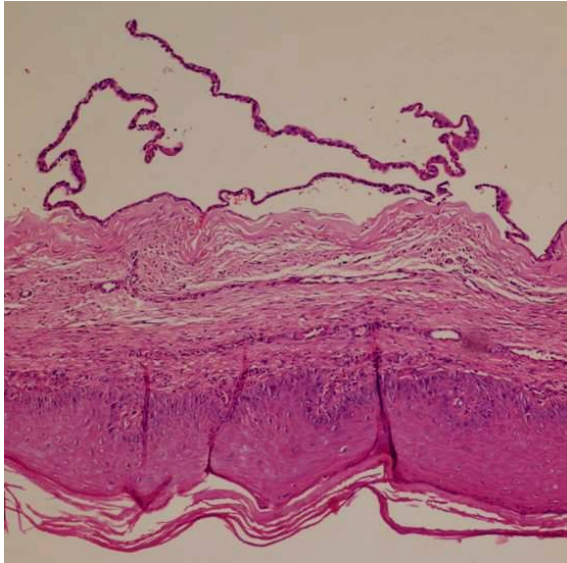
Polikliniğimize 66 yaşında bayan hasta sağ dizde kabartı şikâyeti ile başvurdu. Yaklaşık 2 yıldır şikâyeti varmış. Bu kabarıklık sivilce şeklinde başlamış giderek büyümüş. Bazen akıntı oluyormuş ancak ağrısı olmuyormuş. Hastanın ara sıra ağrı kesici kullanma öyküsü varmış. Bilinen başka bir hastalığı olmayan hastanın dermatolojik muayenesinde sağ dizde 2x1 cm ebatlı mavimsi-mor renkte, yumuşak kıvamlı deriden kabarık kist mevcuttu (Resim1-2). Hastadan alınan punch biyopside lameller ortokeratoz, hiperganüloz, akantoz, dermiste lüminal yüzde dekapitasyon gösteren apokrin epitelle döşeli kistik oluşum izlendi (Resim 3). Biyopsi sonucu benin apokrin kistadenom olarak değerlendirildi. Olgu klinik ve histopatolojik olarak apokrin kistadenom ile uyumlu olarak düşünüldü. Hastanın bakılan rutin tetkikleri normal olarak değerlendirildi. Lezyonun total ekzizyonu açısından hasta plastik ve rekonstrüktif cerrahi bölümüne yönlendirildi.



Resim 1: Sağ dizde 2x1 cm ebatlı mavimsi-mor renkte, yumuşak kıvamlı deriden kabarık kist.



Resim 2: Kistin yakın çekim görüntüsü.



Resim 3: Lameller ortokeratoz, hiperganüloz, akantoz, dermiste lüminal yüzde dekapitasyon gösteren apokrin epitelle döşeli kistik oluşum (HEX100)

Tartışma

Apokrin kistadenomlar ve hidrokistomlar ilk olarak 1964 yılında Mehregan tarafından apokrin ter bezlerinin sekretuar kısımlarının benin kistik bir tümörü olarak tanımlanmıştır. AH apokrin bezlerin adenomatöz kistik proliferasyonundan kaynaklanır (1). Klinik olarak mavimsi, saydam, soliter nodüller şeklindedir (3). Bunlar sıklıkla baş ve boyun bölgesinde yerleşmeye yatkındır (1). Özellikle göz çevresinde iç kantusta yerleşirler. İrk ve cinsiyet ayırımı yoktur (2). AH seyrek olarak semptomlara neden olabilir. Patofizyolojileri bilinmemektedir ve çıkarıldıklarında nadiren tekrarlayabilirler (2). Olgumuzun lezyonu dev boyutlardaydı ve atipik olarak dizde yerleşim göstermişti.

Hidrokistomalar ektrin veya apokrin differansiyasyon gösterebilir (1). Ektrin hidrokistomalar klasik olarak sıcak ve nemli ortamlarda çalışan kadınların yüzünde (özellikle göz çevresinde) tipik olarak multiple, renklenmiş derideki veziküller şeklinde ortaya çıkar. Yaz gibi mevsimsel değişiklikler mevcut var olan lezyonların büyümesine ve yeni lezyonların ortaya çıkmasına sebep olabilir. Buna karşın AH tipik olarak soliter kistik ve mavimsi siyah renklidir. Genel olarak göz çevresine dağılır ve her iki cinsiyette görülür. Burada lezyonlar ile mevsimsel değişiklikler arasında bir ilişki yoktur (4).

Multiple hidrokistomlar Schopf-Schulz-Passarge sendromu ve Goltz-Gorlin sendromu gibi kalıtsal hastalıklar açısından uyarıcı olmalıdır. Schopf-Schulz-Passarge sendromu multiple perioküler hidrokistomalar, göz kapağı kistleri, palmoplantar keratoderma, hipotrikoz, hipoplastik tırnaklar, hipodonti ile karakterize ektodermal displazinin nadir görülen otozomal resesif formudur. Goltz-Gorlin sendromu deri, göz, diş ve iskelet sistemi ile ilişkili mezo-ektodermal defektler ile karakterizedir (5).

Klinik olarak AH tanısı güçtür ve klinikopatolojik korelasyon gerektirir. Ayırıcı tanısında pigmente nevüs, melanoma, blue nevus ve kistik bazal hücreli karsinom düşünülmelidir (3).

AH tedavisi medikal ve cerrahidir. Tekrarı önleyecek başarılı bir tedavi için kist duvarını ortadan kaldıracak bir eksizyon gerekir. Çok sayıda ve daha küçük lezyonların tedavisi için pulse dye lazer, termoablasyon, elektrodessikasyon, küretaj ve son zamanlarda triklorasetikasit ile kimyasal ablasyon ve botulinum toksini kullanılmaktadır. Hidrokistomaların patogenezi hiperhidroz ile ilişkili olduğu için antikolinergiklerin tedavide faydalı olabileceği ileri sürülmüştür. Topikal olarak % 1 atropin merhem ve oral antikolinergik glikopirolat ile yan etki olmaksızın başarılı bir şekilde tedavi edilen vakalar bildirilmiştir. Tedavi yaklaşımında lezyon sayısına, boyutuna ve hasta seçimine göre medikal ve cerrahi yöntemlere başvurulmaktadır (2).

Bu yazıda atipik yerleşimli ve dev boyutlu AH olgusu sunuldu. Literatürde benzer şekilde vakaya rastlanmadığı için olgunun sunumu yapılarak konu tekrardan irdelendi.

Kaynaklar

1. El Demellawy D, Babay S, Elkhawaga S, Alowami S. A brief report of a rare case of giant apocrine hidrocystoma presenting as a scalp hematoma. *Pol J Pathol.* 2011;62(2):116-7.
2. Vashi N, Mandal R. Giant multi-loculated apocrine hidrocystomas. *Dermatol Online J.* 2010;15;16(11):16.
3. Torsekar RG, Vishalakshi V. Multiple apocrine hidrocystomas. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2001;67(2):89-90.
4. Gupta S, Handa U, Handa S, Mohan H. The efficacy of electrosurgery and excision in treating patients with multiple apocrine hidrocystomas. *Dermatol Surg.* 2001;27(4):382-4.
5. Vani D, T R D, H B S, M B, Kumar HR, Ravikumar V. Multiple apocrine hidrocystomas: a case report. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(1):171-2.



İdiyopatik Skrotal Kalsinozis

Idiopathic Scrotal Calcinosis

Rahime İnci¹, Perihan Öztürk², Kemal Özyurt³, Sevgi Bakarış⁴, Mehmet Fatih İnci⁵

¹ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği

² Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri Ve Zührevi Hastalıklar Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş

³ Kayseri Eğitim Araştırma Hastanesi, Deri Ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Kayseri

⁴ Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş

⁵ İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Özet

İdiyopatik skrotal kalsinozis, skrotumda multipl asemptomatik nodüllerle seyreden benign bir hastalıktır. Bu nodüller genellikle çocukluk ve erken erişkinlik döneminde ortaya çıkmaktadır. Benign davranış göstermesi ve ihmal edilebilir semptomlara yol açması nedeniyle tedavi yalnızca kozmetik nedenlerle yapılmaktadır. Skrotumda drene olan nodülleri bulunan 55 yaşında erkek hastaya idiyopatik skrotal kalsinozis tanısı konulmuş, nadir görülen bu hastalık güncel literatür eşliğinde tartışılarak sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Skrotal kalsinozis, kalsifiye nodül.

Abstract

Idiopathic scrotal calcinosis is a rare benign disorder of scrotal skin which presents with multiple, asymptomatic nodules on the scrotum. These nodules usually occur during childhood or early adulthood. Because of the benign course and the negligible symptoms, treatment is often done only for cosmetic reasons. A 55 year-old male patient in the scrotum draining nodules diagnosed with idiopathic scrotal calcinosis and this rare disease is presented with recent literature.

Keywords: Scrotal calcinosis, calcified nodules.

Giriş

İdiyopatik skrotal kalsinozis (İSK), ilk kez 1883 yılında Lewinsky tarafından tanımlanmış, skrotum cildinde kalsifiye nodül gelişimi ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır (1). Çoğunlukla idiyopatik olarak kabul edilmekle birlikte bazı sistemik (dermatomiyozit, skleroderma gibi) ve metabolik (metastatik kalsifikasyon, sarkoidoz, hiperparatiroidi, böbrek yetmezliği gibi) hastalıklar suçlanmıştır (2). Lezyonlar çoğunlukla asemptomatik olmakla beraber nadiren kaşıntı, sekonder enfeksiyon ve peynirimsi bir içeriğin drenajı eşlik edebilmektedir (3). Bugüne kadar literatürde bildirilmiş 100 kadar olgu bulunmaktadır (4). Yazımızda skrotumda drene olan nodüller nedeniyle polikliniğimize başvuran ve idiyopatik skrotal kalsinozis tanısı konulan 55 yaşında erkek hasta sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

Ellibeş yaşında erkek hasta koyu kıvamlı akıntılı olan ağrısız skrotal nodüller şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın anamnezinden ergenlik döneminden itibaren skrotumunda çok sayıda ele gelen kitleleri olduğu, yıllardır asemptomatik olan bu lezyon-

ların son 10 gündür akıntılı olduğu öğrenildi. Hastaya 3 yıl önce üriner sistem taşı nedeniyle üroloji polikliniğine başvuran hastaya yapılan rutin rektal tuşe muayenesi şüpheli olarak saptanmış. Prostat biyopsisinin histopatolojik incelemesi orta derecede diferansiye adenokanser olarak raporlanan hastanın kemik sintigrafisinde osteoblastik metastazları olduğu ve 2 yıldır, 3 ayda bir goserelin 10,8 mg flakon ve yılda bir zoledronik asit 4 mg flakon kullandığı öğrenildi.

Dermatolojik muayenede skrotumda yaygın, 5 mm ile 2 cm arasında değişen boyutlarda, üzeri yer yer ülsere olmuş, penirimsi akıntının eşlik ettiği ve yer yer kemik sertliğinde çok sayıda nodüller olduğu izlendi (Resim 1). Yüzeysel ultrasonografik incelemede, skrotumda çok sayıda belirgin posterior akustik gölgesi olan milimetrik boyutlu kalsifiye nodüller olduğu saptandı. Hastanın kontrol amaçlı yapılan tam kan sayımı ve kan biyokimyası normaldi. C reaktif protein düzeyi 23.5 olan hastanın kalsifikasyon etyolojisine yönelik yapılan D vitamini, parathormon (PTH), serum ve idrar kalsiyum ve fosfor düzeyleri normaldi. Lezyondan alınan biyopsi örneği nodüller



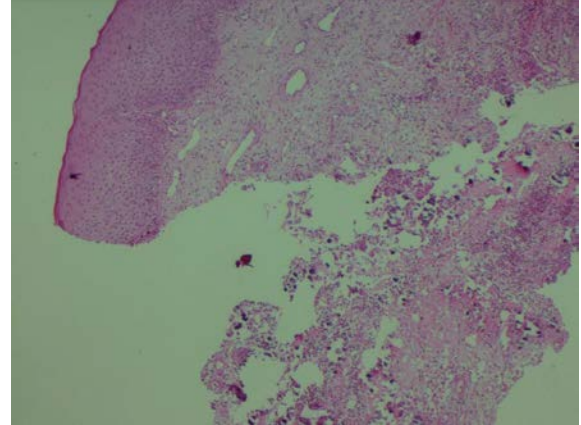
kutane metastaz, enfekte epidermoid kist ve steatokistoma multipleks ön tanıları ile yapılan histopatolojik incelemesinde yabancı cisim tipi inflamatuvar hücre infiltrasyonu, dermiste çok sayıda küçük kalsifikasyon odakları izlendi ve kist duvarına rastlanmadı (Resim 3,4). Hastaya klinik ve histopatolojik olarak idiyopatik skrotal kalsinozis tanısı koyuldu. Drene olan materyalden alınan yara kültüründe staf.aureus üreyen hastaya oral ampisilin sulbaktam 2x1 ve topikal mupirosin krem 2x1, 7 gün boyunca uygulandı. Tedavi sonrası lezyonlarda belirgin düzelme saptandı (Resim 2). İnflamasyonun tamamen gerilediği gözlenen hastanın nodüler lezyonları devam etmekteydi. Lezyonların asemptomatik olması nedeniyle hasta nodüllere yönelik ileri cerrahi tedaviyi kabul etmedi.



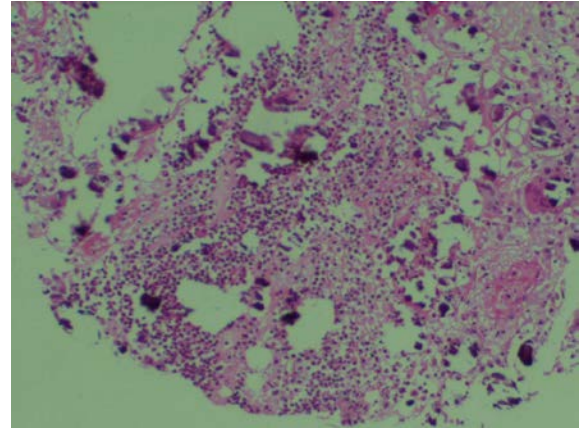
Resim1: Skrotumda yaygın, 5 mm ile 2 cm arasında değişen boyutlarda, üzeri yer yer ülser olmuş, penirimsi akıntının eşlik ettiği ve yer yer kemik sertliğinde çok sayıda nodüller.



Resim 2: Antibiyoterapi sonrası inflamasyonun tamamen gerilediği gözlenen hastanın nodüler lezyonları devam etmekteydi.



Resim 3: Dermiste çok sayıda küçük kalsifikasyon odakları izlenmektedir (H&E 40' lük büyütme).



Resim 4: Dermiste kist duvarı bulunmayan dağınık kalsifikasyon odakları izlenmektedir (H&E 100' lük büyütme).

Tartışma

İSK, nadir görülen bir hastalık olup, ilk kez 1883' te Lewinsky tarafından tanımlandığından beri 100 kadar olgu bildirilmiştir (4). Genellikle çocukluk ve erken erişkinlik döneminde başlayan multipl skrotal nodüller olarak karşımıza çıkarlar. Etyopatogenezi tam anlaşılamayan hastalığın idiyopatik olduğu düşünülmektedir (5).

Klinik olarak epidermoid kistlerle ortak özellikler gösterebilirler. Boyutları 1 milimetre ile birkaç santimetre arasında değişen sert, sarımsı renkte nodüller olarak karşımıza çıkarlar. Genellikle asemptomatik olup nadiren kaşıntı, sekonder enfeksiyon ve cilt bütünlüğünün bozularak peynirimsi materyalin drenajı görülebilmektedir. Drene olan bu materyalin kimyasal analizinde kalsiyum, fosfat,

magnezyum ve karbonat iyonlarının varlığı görülmüştür. Asemptomatik olması ve benign karakteri nedeniyle çoğu zaman kozmetik amaçlarla tedavi yapılmaktadır (6).

ISK, etyolojisi ile ilgili, ilk tanımlandığından beri farklı nedenler ortaya atılmıştır. Shapiro 14 skrotal kalsinosisli olguda, parsiyel inflamatuvar yanıtla birlikte nodüler kalsifikasyonlar olduğunu ancak bu kalsifikasyonların etrafında epitel bulunmadığını ve hastalığın idiyopatik olduğunu bildirmiştir (7).

Swinehart ve Golitz' e göre idiyopatik skrotal kalsinosis epidermoid kistlerin oluşumu ile başlamaktadır ve bu kistlerin inflamasyonu sonucunda kist duvarının rüptürü ile birlikte dermiste distrofik kalsifikasyon oluşmaktadır. Kist duvarının daha sonra dejenere olduğunu ve sadece dermiste birikmiş olan kalsiyumun görüldüğünü bildirmişlerdir. İSK olgularının çoğunda epitelyal duvar olmaksızın sadece dermal kalsiyum depolarının görülmesinin, biyopsi örneklerinin geç evrede alınması nedeniyle olduğunu savunmuşlardır (8) .

King ve ark.1979' da, Pabuçcuoğlu ve ark. 2003 yılında kalsifiye odakların dartos kas lifleri arasında olduğunu göstermişler ve İSK' nın dartos kasındaki kalsifikasyon olduğunu bildirmişlerdir (9,10). Yukarıdaki literatürde belirtildiği gibi lezyonların patogenezinde birçok faktörün rol alabileceğini düşünmekteyiz. Bizim hastamızda 2 yıldır metastatik prostat kanseri ve bifosfonat ve gonadotropin releasing hormon analogu kullanımı öyküsü bulunmaktaydı. Ancak hasta skrotumda yer alan kitlelerin yıllardır sert kıvamda olduğunu ve zaman zaman drene olduğunu ifade etmekteydi. Ayrıca serum ve idrar kalsiyum ve fosfor değerleri normaldi. Başlangıçta enfekte epidermoid kist olarak düşünülüp antibiyoterapi yapılan hastaya histopatolojik bulgularla İSK tanısı koyuldu. Nadir görülen bu hastalığın skrotal kitlelerin ayırıcı tansında akılda tutulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Özgenel GY, Kahveci R, Filiz G, Özcan M. Idiopathic scrotal calcinosis. Ann Plast Surg 2002; 48: 453-454.
2. Michl UHG, Gross AJ, Loy V, et al. Idiopat-hic calcinosis of the scrotum-a specific en-tity of the scrotal skin. Scand J Urol Nephrol 1994; 28: 213-217.
3. Theuvenet WJ, Nolthenius-Puylaert T, Giedrojc Juraha ZL, Borghouts JM, van Twisk R. Massive deformation of the scrotal wall by idiopathic calcinosis of the scrotum. Plast Reconstr Surg 1984;74: 539-43.
4. Lewinski HM: Lymphangiome der Haut mit verkalkten Inhalt. Virchows Arch. (Pathol. Anat.). 91: 371, 1883.
5. Seethalakshmi PS, Desai SB, Pradhan SA, Chinoy RF. Idiopathic scrotal calcinosis - a case report with review of literature. Indian J Urol 2001;17:184-185.
6. Ruiz-Genao DP, Rios-Buceta L, Herrero L, Fraga J, Aragüés M, García-Díez A. Massive scrotal Calcinosis. Dermatol Surg 2002; 28: 745.
7. Shapiro L, Platt N, Torres-Rodriguez VM: Idiopathic calcinosis of the scrotum. Arch Dermatol. 102: 199-204, 1970.
8. Swinehart JM, Golitz LE: Scrotal calcinosis-dystrophic calcification of epidermoid cysts. Arch Dermatol. 118: 985-988, 1982.
9. King DT, Brosman S, Hirose FM, et al: Idio-pathic calcinosis of the scrotum. Urology 14: 92-94, 1979.
10. Pabuçcuoğlu U, Canda MS, Güray M et al: The possible role of dartoic muscle degeneration in the pathogenesis of idipathic scrotal calcinosis. Br J Dermatol 2003;148:827-828.



A Hypercalcemic Patient With Malignancy, Hyperparathyroidism, Hypercalciuria and Vitamin D Overdose; Management and Brief Literature Review

Malignensi, Hiperparatiroidizm, Hipokalsiüri ve Yüksek Doz Vitamin D Kullanım Öyküsü Olan Hiperkalsemik Bir Hasta; Yaklaşım ve Kısa Literatür İncelemesi

Emin Murat Akbaş¹, Adem Güngör², Aysu Timuroğlu³, Hünkar Ağgöl³, Nergis Akbaş⁴

¹ Erzinca Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Erzinca

² Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Erzurum

³ Erzinca Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Erzinca

⁴ Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı, Erzurum

Özet

Hiperkalsemi, sık görülen bir medikal problem olup pek çok sebebi vardır. En sık rastlanılan sebepleri malign hastalıklar ve primer hiperparatiroidizmdir. Ek olarak granüloamatöz hastalıklar, ilaçlara bağlı hiperkalsemi ve çeşitli endokrin hastalıklar da hiperkalsemiye sebep olabilir. Hiperkalseminin klinik prezantasyonu ve prognozu; hiperkalsemi gelişme hızı, hiperkalseminin şiddeti ve altta yatan sebeplere bağlıdır. Birçok hasta konstitüsyonel, nörolojik, gastrointestinal semptomlar ve renal hastalık semptom ve bulguları ile başvurabilirler. Ciddi hiperkalsemide, hızlı ve etkili bir tedavi hayat kurtarıcıdır. Raporumuzda, merkezimize hiperkalsemi ile başvurup; malignite, hiperparatiroidizm, hipokalsiüri, tiazid diüretik ve aktif-inaktif D vitamini kullanımı gibi bir çok hiperkalsemi sebebi olan bir hastaya yaklaşımımızı ve literatür bilgisini sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Hiperkalsemi, neoplazm, hiperparatiroidi, hipokalsiüri, vitamin D.

Abstract

Hypercalcemia is a common medical problem which has many causes. The most common causes of hypercalcemia are malignant diseases and primary hyperparathyroidism. Additionally granulomatous diseases, medications, endocrinological diseases may cause hypercalcemia. The clinical presentation and prognosis of hypercalcemia is related to the speed of development of hypercalcemia, underlying diseases and the severity of hypercalcemia. Most patients apply with constitutional, gastrointestinal and neurological symptoms or signs and symptoms of renal disorders. In patients with severe hypercalcemia, fast and effective therapy is essential. In this report, we aimed to discuss literature and management of a patient with hypercalcemia who has numerous etiologic factors for hypercalcemia as malign disease, hyperparathyroidism, hypocalciuria, usage of thiazide diuretic and active-inactive vitamin D.

Keywords: Hypercalcemia, neoplasm, hyperparathyroidi, hypocalciuria, vitamin D.

Introduction

Prevalence of hypercalcemia varies between 0.17% and 2.92% in the hospitalized population while it has been reported at surprisingly at high rates ranging in normal population between 1.07% and 3.9% (1). Hypercalcemia is a laboratory finding of a wide variety of conditions. Primary hyperparathyroidism (50%) and hypercalcemia associated with malignancies (30-40%) constitute about 90% of all hypercalcemias (2, 3). The remaining 10% of hypercalcemias are caused by granulomatous diseases, several drugs (thiazide diuretics, lithium, vitamins D and A, aluminum intoxication), endocrine disorders such as thyrotoxicosis, pheochromocytoma, and adrenal insufficiency, and other rarer diseases like familial hypocalciuric hypercalcemia (2).

Symptoms and findings depend on seriousness

and duration of development of hypercalcemia. The patient may present with an asymptomatic, good clinical course or with a serious and even life-threatening condition. Neurological dysfunction is common and may manifest with a spectrum from mild cognitive impairment to unconsciousness. Muscular weakness, constipation, nausea, vomiting, polyuria, dehydration, peptic ulceration, pancreatitis, short QT interval, bradycardia, tachycardia, first degree atrioventricular block, cardiac dysrhythmias, uro-nephrolithiasis, nephrocalcinosis, osteopenia, and osteoporosis may be observed with hypercalcemia. The fact that symptoms and findings show diversity in the patients with hypercalcemia and that wide range of diseases play role in etiology may occasionally cause difficulty in diagnosing and managing the condition.



In the current case report, we present an interesting case with history of malignancy for whom history of use of high dose of active and inactive vitamin D and thiazide diuretic, and whose daily urinary calcium excretion has been reported to be low in two separate medical centers, and for whom hyperparathyroidism was reported.

Case Report

Ulcerative-vegetative mass was found in another medical center in a 65 years old man upon finding hoarseness which began 1 year ago and worsened 7 months ago. Biopsy of the patient with history of smoking of 40 packs per year revealed squamous cell carcinoma. Refusing operation, the patient received radiation therapy. At that time, elevated levels of urea and creatinine were found in the patient without known previous renal diseases. Glomerular filtration rate was calculated as 30 ml per minute and level of calcium (Ca) in 24 hour urine sample was found to be 10.2 mg/day.

Urinary system ultrasound examination revealed millimetric calculi in the left kidney and sizes of the kidneys were reported as 100 x 54 mm for the right kidney and 100 x 50 mm for the left kidney. Level of parathyroid hormone (PTH) was reported as 224.2 pg/mL, Ca level as 9.65 mg/dL, and phosphorus level as 3.2 mg/dL. Whole-body scanning revealed previous trauma on the right clavicle and scintigraphic findings due to degenerative arthritic changes in the sacroiliac joints and in the joints of the lower and upper limbs on both sides. Parathyroid scanning showed focal retention consistent with parathyroid adenoma adjacent to lower pole of the left thyroid lobe. Oral cholecalciferol (300.000 units/day for 5 days followed by 300.000 units/week for 4 weeks) was started 2 months before the patient was presented to our center. Subsequently, calcitriol 0.5 mcg twice daily was started by another physician and the patient was instructed to come back for follow-up 1 month later. The patient presented to our out-patient clinic for controls. The subject reported his complaints of drinking so much water, polyuria, and constipation started 1 month

after he started taking his drug. Findings on the physical exam of the patient taking irbesartan + hydrochlorothiazide were as follows: general health status was intermediate; orienting and cooperating; blood pressure 140/80 mm/Hg; heart rate at the apex 84 bpm; respiratory rate 14 per minute; and fever 37.1 0C. The patient had hoarseness, skin and mucosal surfaces were dry and skin turgor was reduced. Laboratory findings were as follows: alkaline phosphatase: 57 U/L; TSH: 0.781 mIU/L, Ca: 13.4 (corrected Ca: 13.8) mg/dL; creatinine: 2.62 mg/dL, albumin: 3.5 g/dL; phosphorus: 2.8 mg/dL, PTH: 25 pg/mL, 1-25-dihydroxy vitamin D: 14 pg/mL, 25-hydroxy vitamin D: 88.5 ng/mL; Ca in 24 hour-urine: 42.9 mg/day. Ratio of calcium to creatinine clearance ($[\text{UCa} \times \text{SCr}] / [\text{SCa} \times \text{UCr}]$) was reported as 0.09. Other investigations of the patient were unremarkable.

He was admitted to the hospital with presumed diagnosis of vitamin D intoxication, acute renal injury on background of chronic renal disease, larynx cancer, bone metastases, and primary hyperparathyroidism. He was started hydration therapy with 0.9% NaCl solution. His anti-hypertensive medication was replaced with amlodipine. Central venous pressure was measured as 2 cm/H₂O and it was elevated to 10 cm/H₂O during his follow-up. Being followed in our clinic for 6 days, the patient's level of calcium reduced to 10.2 mg/dL and creatinine level reduced to 1.98 mg/dL with hydration therapy only. Hypercalcemia of the patient was attributed to use of high dose of active and inactive vitamin D and hydrochlorothiazide by excluding hypercalcemia associated malignancy, primary hyperparathyroidism, and familial hypocalciuric hypercalcemia upon lack of findings consistent metastasis on bone scanning, low ratio of calcium to creatinine clearance, and falling levels of PTH following replacement of vitamin D. Wishing to be discharged from the hospital, the patient was discharged with recommendations of oral hydration and coming back for control in the out-patient clinic. In his follow-up investigations level of PTH was 129.7 pg/mL, albumin 3.8 g/dL, creatinine 1.55 mg/dL, and calcium 9.6 mg/dL.



Conclusion

Calcium is an important cation playing many roles in several physiological processes. It is regulated in a narrow range in the circulation. Hypercalcemia occurs when amount of calcium from the gastrointestinal tract, kidneys, and skeleton exceeds capacity of renal calcium excretion. Hypercalcemia is a common metabolic disorder for which positive outcomes may be achieved through successful diagnosis and treatment (1, 2). Hypercalcemia has many causes that may be categorized in different groups with more than one cause being found in some of the cases of hypercalcemia.

In our case, cause of hypercalcemia was seen to be use of high dose of active and inactive vitamin D, one of the most significant causes of hypercalcemia. Vitamin D is commonly prescribed because it has been linked to many diseases beyond metabolic bone diseases and it is a current medical issue. Thus, Vitamin D intoxication has been reported more commonly and is usually due to the fact that the healthcare professionals prescribe it without a definitive diagnosis or that the person use it at inappropriate doses (4). Being one of the most important markers of Vitamin D intoxication, hypercalcemia occurs when level of Vitamin D exceeds 150 – 200 ng/mL but some observational trials claim that levels of vitamin D above 50 ng/mL increase mortality and morbidity (5, 6). In our case, level of 25-hydroxy vitamin D was found as 88, 5 ng/mL.

The fact that rate of calcium excretion in 24 hour urine was reported low in two center (10.2 and 42.9 mg/day) suggested the etiologies decreasing renal excretion. Among them, familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) is an autosomal dominant condition which is due to mutation causing inactivation in the calcium-sensing receptors and characterized by mild/intermediate hypercalcemia, hypocalciuria, normal or mildly elevated level of parathyroid hormone (PTH). Its diagnosis is made by demonstrating hypocalciuria after exclusion of other causes of hypocalciuria. Ratio of calcium creatinine clearance is below 0.01 in 80% of the patients

and combined with genetic tests, it increases diagnostic sensitivity to 98% (7). Genetic testing was not performed in our case but this presumed diagnosis became less likely because laboratory findings were inconsistent with the condition, the subject was not using thiazide diuretic, and ratio of calcium to creatinine clearance was calculated as 0.09. Use of thiazide diuretic is another cause of hypocalciuric hypercalcemia and due to reduced renal calcium excretion. Annual incidence of hypercalcemia associated with thiazide diuretics has been reported as 7.7 in 100.000 and the fact that hypercalcemia persists after discontinuing the diuretic in 64% of the patients suggests that another cause underlying the condition predisposes to hypercalcemia (8).

Hypercalcemia associated with malignancy is a clinical entity that may be seen in 20 to 30% of the patients with malignancy and occurs through 4 main mechanisms: by making osteolytic bone metastases; by releasing PTH-like peptides; by releasing ectopic PTH, or by releasing 1-25(OH)₂ vitamin D [2, 9]. Hypercalcemic conditions due to the last 3 of these mechanisms are referred as Humoral hypercalcemia of malignancy (MHH) and are responsible of 80% of hypercalcemic conditions associated with malignancy (9). Cases due to ectopic PTH release has been reported very rarely [9]. Laboratory findings overlap with those of primary hyperparathyroidism but no involvement typical for parathyroid adenoma is observed. In the current case, hypercalcemia associated with malignancy became less likely because bone metastases were excluded on the bone scannings, level of PTH was suppressed in the period of hypercalcemia when hyperparathyroidism was found before intake of high dose of vitamin D.

Considering the level of 25-hydroxy vitamin D at the time of presentation, the authors believe that hypercalcemia could not be explained solely by use of high dose of active and inactive vitamin D. It is believed in our case, combined use of aggressive treatment with vitamin D and thiazide diuretic started upon hyperparathyroidism due to possible vitamin D deficiency-chronic renal failure. Focal



retention found on the parathyroid scanning and indication possible parathyroid hyperplasia may have contributed to the process.

As with the current case, treatment with saline solution may suffice for correcting hypercalcemia along with treatment of the underlying etiological factors without further medication (2, 3). However, such therapeutic modalities as loop diuretics, biphosphonates, calcitonin, glucocorticoids, and hemodialysis should be added in the patents not responding to effective hydration.

Previous treatments should be queried prior to starting treatment with vitamin D. Level of vitamin D should be assessed and the conditions that may predispose to hypercalcemia should be reviewed. In order to avoid side effects, vitamin D should only be used cautiously in the case of indication. It should be kept in the mind that more than one factor may be involved in etiology of the cases with hypercalcemia.

References

1. Frolich A. Prevalence of hypercalcaemia in normal and in hospital populations. *Dan Med Bull.* 1998; 45: 436-9.
2. Makras P, Papapoulos SE. Medical treatment of hypercalcaemia. *Hormones.* 2009; 8: 83- 95.
3. French S, Subauste J, Geraci S. Calcium abnormalities in hospitalized patients. *South Med J.* 2012; 105: 231-7.
4. Ozkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. *Turk J Pediatr.* 2012; 54: 93-8.
5. Zittermann A, Prokop S, Gummert JF, Borgermann J. Safety issues of vitamin D supplementation. *Anticancer Agents Med Chem.* 2013; 13: 4-10.
6. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 53-8.
7. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcaemia: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011; 18: 359-70.
8. Wermers RA, Kearns AE, Jenkins GD, Melton LJ, 3rd. Incidence and clinical spectrum of thiazide-associated hypercalcemia. *Am J Med.* 2007; 120: 911.
9. Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011; 18: 339-46.



Tavuk kemiği ile gelişen kısmi havayolu obstrüksiyonu: Bir Olgu

Evolving with Chicken Bones Partial Airway Obstruction: A Case Report

İsa Yıldız¹, İzzet Yıldız², Ömer Özgür Yıldız³, Hakan Bayır¹, Atakan Genç¹

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bolu

²Kamu Hastaneleri Birliği Muş Devlet Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Muş

³Kamu Hastaneleri Birliği Muş Devlet Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği, Muş

Özet

Ağız içinde yabancı cisim sık karşılaşılan acillerdendir. Özellikle çocukluk çağında sık görülmesine rağmen, özellikle diş protezi kullanan ileri yaş grubunda da görülebilmektedir. Tıkanıklığın ciddiyetine bağlı olarak morbidite ve mortalite artmaktadır. Erken tanı ve tedavi ile morbidite ve mortalite azalabilmektedir. Bu olguda, larenkse takılan kemik parçasının tanı ve müdahalesinin sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yabancı cisim aspirasyonu, larenks, kemik.

Abstract

Foreign body in mouth is common emergency. Although often in childhood, especially in the dental prosthesis uses the advanced age group. Depending on the severity of the blockage leads to morbidity and mortality. Early diagnosis and treatment reduces complications. This presentation was presented to the bone piece diagnostics and intervention that plugs into the larynx.

Keywords: Foreign body aspiration, larynx, bone.

Giriş

Ağız içinde yabancı cisim sık karşılaşılan acillerdendir. Özellikle çocukluk çağında sık görülmesine rağmen, özellikle diş protezi kullanan ileri yaş grubunda da görülebilmektedir (1). Trakea seviyesinde oluşan obstrüksiyon, akut solunum yetmezliğine neden olabileceği gibi, özefagus seviyesinde oluşan obstrüksiyon ise ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir (2-4). Zamanında ve dikkatli yapılan müdahaleler, solunumsal problemlerin yanısıra, ek komplikasyon gelişmemesi açısından önem arz etmektedir.

Bu sunumda, yemek esnasında kemik parçasının ani bir refleksle larenkse takılması sonucu gelişen, solunum sıkıntısını, tanı ve müdahalesini sunmayı amaçladık.

hastanın yan grafisinde larenks hizasında yabancı cismin varlığı tespit edildi (Resim 1).



Olgu Sunumu

Elli yaşında bayan hasta boğazında takılma hissi, solunum sıkıntısı ve yutma güçlüğü şikayeti ile acil servisimize müracaat etti. Özgeçmişinde herhangi bir rahatsızlığı olmayan hastanın hikayesinde yarım saat önce yemek yerken kemik parçasının ani bir refleksle boğazına takıldığı öğrenildi. Hafif ajitasyonu, solunum sıkıntısı ve yutma güçlüğü şikayetinin dışında fizik muayenesi normaldi. Dispne ve stridor şikayetleri yoktu. Çekilen PA Akciğer grafisinde herhangi bir bulguya rastlanmayan

Hasta ve yakınları bilgilendirilerek ilgili cerrahi birimlerden konsültasyon istendi. Ameliyathaneye transferi yapılan hastada olası gelişebilecek komplikasyonlara karşı hazırlıklar tamamlandı. Hastanın mevcut solunum sıkıntısı ve dolu mide olması nedeniyle pozisyonu, nötral ve 45 derece pozisyona getirildi. Monitorize edilerek sedasyon amacıyla 1 mg Dormicum i.v. yapıldı. Kemiğin parçalı olma ihtimali ve uygulanacak pozitif basınç veya müdahale ile trakeaya kaçma ihtimali de düşünülerek hızlı kas gevşemesi yapılması planlandı. % 100 O2 ile 3 dakika preoksijenize

edildikten sonra 3 mg/kg propofol ve 1,5 mg/kg süksinil kolin i.v. puşe uygulandı. Yeterli kas gevşemesi belirtileri oluşana kadar positif basınç uygulanmadan oksijenizasyona devam edildi. Kas gevşemesi oluşunca 2 numaralı bleyd laringoskop ile ağız içine girildi. Epiglott altında larenks önünde yabancı cisim yatay pozisyonda görüldü. Magill pens ile nazikçe cisim dışarı çıkartıldı (Resim 2).



Hızlıca ağız içi tekrar kontrol edilerek reflü ihtimaline karşı 7 numaralı kafli tüp ile entübe edildi. Anestezi idamesi %50 N2O/ O2 ve % 1-2 sevofluranla sağlandı. Direkt laringoskopi ile ağız içi, vokal kordlar ve trakeası kontrol edildi ve patolojik bir bulguya rastlanmadı. Yeterli kas gücü ve solunum derinliğine ulaşıncaya ekstübe edilerek servise alındı. Herhangi bir şikayeti olmayan hasta serviste 24 saat takip edildikten sonra iyilik haliyle taburcu edildi.

Tartışma

Yabancı cisim aspirasyonları çocukluk çağında sık görülmektedir. Özellikle ilk beş yaşta nörosomatik gelişimin tam olmaması, dişlerin yokluğu ve cisimleri tanımaya yönelik ağıza götürülmesi bunda en önemli etkindir. Yetişkinlerde alkol kullanımı, nöropsikiyatrik bozukluklar, ilaç alışkanlıkları aspirasyon için risk teşkil etmektedir (4,5).

Sağlıklı genç yetişkinlerde ise bu durum daha çok gülme, konuşma durumlarında olmakta, ağızlarında tuttıkları cisimler veya yemek parçaları aspire edilmektedir (5). Çocukluk çağında trakeabronşiyal bölgeye aspire edilen cisimler arasında fındık, fıstık türü kuruyemişler, çekirdek, şeker gibi yiyeceklerin

yanında oyuncak parçaları, boncuk, vida, kalem kapağı türünden maddelerde yer almaktadır. Ülkü ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu yaş grubunda en sık çekirdek ile karşılaşırken yetişkin yaş grubunda ise toplu iğne aspirasyonunun sık olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada % 1.6 oranında kemik ve kılığa rastladıklarını bildirmektedirler (4).

Özefagusta tespit edilen yabancı cisimler de çocukluk çağında sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda en sık metal para ile karşılaşmaktadır. Özefagal yabancı cisimle ilgili İnci ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 2. sıklıkta kemik, et ve kıkırdağa rastladıklarını bildirmişlerdir (6).

Yabancı cisim aspirasyonunda klinik farklılık arzemektedir. Özellikle aspire edilen cismin yapısı, aspirasyon zamanı önemlidir. Ayrıca cismin yeri ve solunum sıkıntısına yol açma durumu, hastanın yaşı da göz önüne alınarak müdahalede önem kazanmaktadır (7).

Üst hava yolundaki yabancı cisimlerde hırıltılı solunum, dispne ve siyanoz gibi bulgular vardır. Bronşiyal tıkanıklıklarda da benzer bulgulara rastlanmaktadır. Ekspiratuar wheezing, solunum seslerinde azalma ve öksürük klasik bulgularıdır. Fakat bilateral olmadığı sürece semptomlar daha az şiddetlidir. Ani gelişen solunum sıkıntısı, ses kısıklığı, stridor ve solunum eforunda artış laringotrakeal bölgede tam tıkanıklığa işaret edebilir.

Tam tıkanıklık en sık hipofarenks ve larenkste olur. Bu esnada hasta korku ve panik haliyle beraber ciddi derecede ajite vaziyettedir. Refleks olarak öne doğru eğilir ve trakea çapını artırmaya çalışır. Yeterli solunum eforu yapamazsa larengeal ödem, asfiksi ve kardiyak arrest gelişebilir (8).

Özefagus yabancı cisimlerinde ise yutma güçlüğü, boğaz ağrısı ve boğazda takılma hissi en sık semptomlardır (2).

Olgumuzda hafif ajitasyon haricinde solunum sistemi muayenesi normaldi. Cismin larenkse paralel olmasının tam tıkanıklık oluşmasını engellediğini düşündük. Mevcut semp-

tomlarının da basıya bağlı kaynaklanabileceğini düşündük.

Tarıda akciğer grafisinin yeri oldukça önemlidir. Boyun bölgesinin de çekilmesi buradaki cisimlerin gözden kaçmamasını sağlar. Ancak sensitivitesi cismin radyopaklığı ile doğru orantılıdır. Svedström ve arkadaşları akciğer grafisinin yabancı cisim tanıma sensitivitesini % 68-76 olarak bildirmişlerdir.(9) Ancak normal grafi bulgularına sahip yabancı cisim aspirasyonlarının % 10-65 arasında olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur. Düz grafi ile tespit edilemeyen radyolüsen maddelerde ise atelektazi, amfizem, mediastinel şift gibi indirekt bulgular tespit edilebilir (4).

Özefagial yabancı cisimlerde ise direkt batin grafisi ek olarak istenebilir. Ayrıca tüm toraks ve batin değerlendirilmeleri için ileri aşamada BT ya da MR kullanılabilir (10). Kemik yapı maddelerin sıklıkla hipofarenks veya servikal özefagusta olduğunu ve bunun düz grafilerle tespit edilebildiği literatürde belirtilmektedir (2). Olgumuzda da kemiği lateral servikal grafi ile larenks hizasında tespit ettik.

Tedavide hastanın kliniği, yaşı göz önünde bulundurulmalı, gelişebilecek komplikasyonlara karşı yeterli önlemler alınmalı ve tecrübeli ellerce cismin özelliği ve yeri göz önünde bulundularak uygun teknikle müdahale edilmelidir.

Sonuç olarak larengeal yabancı cisimlerde, solunumsal problemler ve aspirasyon tehlikesine karşın tercih edilmesi gereken hasta pozisyonu ve indüksiyon yöntemi morbitide ve mortalite açısından önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Kay M, Wyllie R. Pediatric foreign bodies and their management. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7(3):212-8.
2. Suvak B, Beyazit Y, Sayılır A, Kurt M, Torun S, Yeşil Y, Purnak T, Suvak Ö, Kekili M, Şaşmaz N. Özefagusta Yabancı Cisim Saptanan Olgularımızın Retrospektif Analizi, *Yeni Tıp Dergisi* 2011;28(3):159-163.
3. Kelly SM, Marsh BR. Airway foreign bodies. *Chest Surg Clin N Am* 1996;6:253-76.
4. Ülkü R, Eren Ş, Onat S, Özçelik C, Eren MN. Trakeobronşiyal Yabancı Cisimlerin Bronkoskopik Olarak Çıkarılması. *Solunum Hastalıkları* 2004; 15: 132-136.
5. Soysal O, Kuzucu A, Ulutas H. Tracheobronchial foreign body aspiration: a continuing challenge. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:223-6.
6. İnci İ, Özçelik C, Ülkü R, Eren N. Özofagus Yabancı Cisimleri : 682 Olgunun İncelenmesi. *GKDC Dergisi* 1999;7:148-152.
7. Eren S, Balcı AE, Dikici B, et al. Foreign body aspiration in children: experience of 1160 cases. *Ann Trop Paediatr* 2003;23:31-7.
8. Tan HK, Brown K, McGill T, et al. Airway foreign bodies (FB): a 10-year review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;1:91-9.
9. Svedström E, Puhakka H, Kero P. How accurate is chest radiography in the diagnosis of tracheobronchial foreign bodies in children? *Pediatr radiol* 1989;19:520-2.
10. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Guideline for the management of ingested foreign bodies. *Gastrointest Endosc* 2002;55:802-6.



Pons Apresi Olan Hastada Metronidazolun İndüklediği Ensefalopati

Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with pons abscess

Fatma Öztürk¹, Gülen Burakgazi², Muammer Akyol²

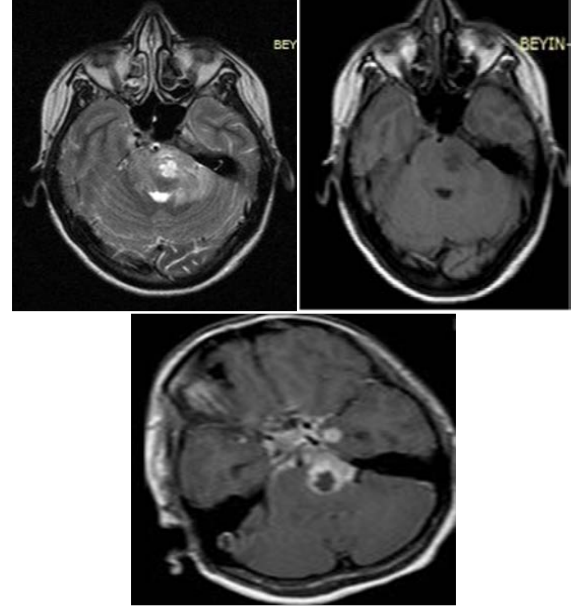
¹Aksaray Devlet Hastanesi, Radyoloji Bölümü, Aksaray, Türkiye

²Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

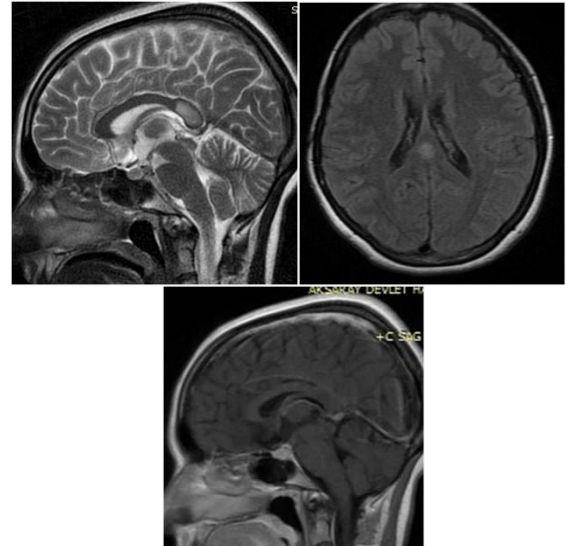
Sayın Editör,

Metronidazol (MNZ) anaerobik ve protozoal enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan antimikrobiyal bir ajandır. MNZ serebospinal sıvı ve santral sinir sistemine kolaylıkla penetre olduğu düşünülmektedir (1). Nörolojik bulgular genellikle 2g/gün üzerinde verildiğinde ortaya çıkmaktadır. Bu nörolojik bulgular periferik nöropati, dizatri, ataksi, konvulziyon ve ensefalopatidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) serebellumda dentat nukleus en sık etkilenen bölgedir. Bunu tektum, kırmızı nukleus, perakuaduktal gri cevher ve dorsal pons takip etmektedir. Dorsal medulla ve korpus kallozum daha az etkilenmektedir (2,3). Bu olguda pons apresi tedavisinde MNZ kaynaklı MRG bulgularını tartıştık.

28 yaşındaki bayan hasta baş ağrısı, denge kaybı, bayılma şikayetleri ile Aksaray Devlet Hastanesine 2012 yılı aralık ayında başvurmuştur. Çekilen MRG'de ponsta apse ve prepontin sisternde meninsklerde tutulum tespit edilmesi üzerine beyin cerrahisi kliniğinde pons apse drenajı yapılmıştır (Resim 1). Hastanın çekilen kontrol MRG'sinde rezidü pons apresi bulgusu nedeniyle 9 ay metronidazol tedavisi verilmiştir. Metronidazol tedavi süresinde ellerde uyuşma olması nedeniyle çekilen kontrol MRG'de korpus kallozum spleniumda T2A ve FLAIR sekanslarda hiperintensite ve postkontrast serilerde kontrast tutulumu göstermediği dikkati çekmiştir (Resim 2). Korpus kallozum spleniumda tespit edilen sinyal değişikliğinin MNZ'ye sekonder olduğu düşünülüp tedaviye 3 ay ara verildi. 3 ay sonrası kontrol MRG'de sinyal değişikliğinin olmaması MNZ toksisitesini desteklemektedir (Resim 3).



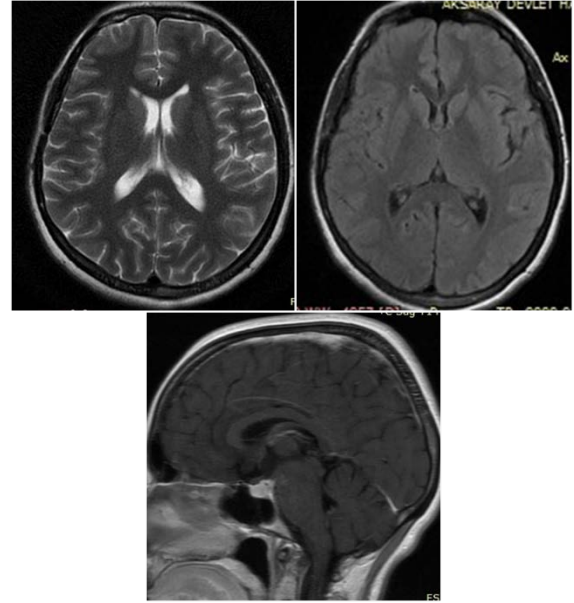
Resim 1: Pons apresi. Aksiyel T2 ağırlıklı görüntüde hiperintens (a) ve aksiyel T1 ağırlıklı görüntüde hipointens (b) aksiyel postkontrast T1 ağırlıklı görüntüde (c) periferik kontrast tutulumu gösteren lezyon.



Resim 2: Metronidazol toksisitesine sekonder korpus kallozum spleniumda ensefalopati. Sagittal T2 ağırlıklı görüntüde (a) ve aksiyel FLAIR'de (b) hiperintens ve postkontrast sagittal T1 ağırlıklı görüntüde (c) kontrast tutulumu göstermeyen lezyon mevcuttur.

Metronidazol, serebellar sendrom, ensefalopati, inme, optik nöropati ve periferik nöropati gibi nörolojik bulgulara neden olmaktadır (4). MNZ toksisitesinin mekanizması net açıklanamamıştır. MNZ kaynaklı ensefalopati insidansı bilinmemektedir. Bazı çalışmalar MNZ kaynaklı ensefalopatinin ve hastalarda bilateral simetrik beyin anomalilerinin reversibl olduğunu göstermektedir. MNZ'nin reversibl etkileri, demyelinizasyondan ziyade su artışına bağlı aksonal şişme gibi akut toksik etkisi ile ilişkilidir. Diğer bir görüşe göre vasküler spazma sekonder reversibl lokalize iskemi ile oluşur (3). MRG'de tipik lezyon lokalizasyonları serebellar dentat nukleus, orta beyin (tektum, kırmızı nukleus, tegmentum çevresindeki periakvaduktal gri cevher), dorsal pons, dorsal medulla ve korpus kallozum (splenium) dur. Bunlar daima simetrik ve bilateraldir. Nadir olarak inferior olivar nukleus ve serebral beyaz cevher tutulur (2). Lezyonlar T2 ağırlıklı ve FLAIR imajlarda kitle etkisi göstermeden hiperintensiteler ve kontrastlanmazlar. Diffüzyon ağırlıklı görüntü'de (DAG) yüksek sinyal intensitesi gösterirken apparent diffusion coefficient'de (ADC) düşüktür.

Ayırıcı tanıda demyelinizan hastalıklar, metabolik, enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklar yer almaktadır. Multiple skleroz ve akut dissemine ensefalomyelit benzer MRG bulgularına sahip olmakla beraber gri cevheri tutar ve BOS normaldir. Wernicke ensefalopati diğer bir ayırıcı tanıdır, daha sıklıkla diensefalon ve orta beyni tutar (3). Nonalkolik wernicke ensefalopatide bilateral dentat nukleus tutulumu yanında atipik selektif olarak kranial sinir (vestibular, abducens ve fasial) tutulumu rapor edilmiştir (5). Bizim olgumuzda korpus kallozum tutulumu mevcuttu. Korpus kallozum spleniumunda T2 hiperintens lezyonların ayırıcı tanısı Marchiafava-Bignami hastalığı, ensefalitler (influenza, adenovirus, escherichia coli, Epstein-Barr virüsü ve rota virus), osmotik myelinolizis, akut toksik ensefalopati ve antiepileptik ilaçları içermektedir (6-8). Uygun nörolojik çalışmalar, MRG'de erken tanı ve ilacın hemen kesilmesi prognozu etkilemektedir.



Resim 3: Tedaviye ara verilmesinden sonra alınan kontrol MRG bulguları. Aksiyel T2 ağırlıklı görüntüde (a), aksiyel FLAIR'de (b) ve postkontrast sagittal T1 ağırlıklı görüntüde (c) sekanslarında patolojik sinyal değişikliği izlenmiyor.

Kaynaklar

1. Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs* 1997; 54: 679-8.
2. Kim E, Na DG, Kim EY, Kim JH, Son KR, Chang KH. Imaging of metronidazole induced encephalopathy: Lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1652-8.
3. Ahmed A, Loes DJ, Bressler EL. Reversible magnetic resonance imaging findings in metronidazole-induced encephalopathy. *Neurology* 1995, 45: 588-9.
4. McGrath NM, Kent-Smith B, Sharp DM. Reversible optic neuropathy due to metronidazole. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007; 35: 585-6.
5. Bae SJ, Lee HK, Lee JH, Choi CG, Suh DC. Wernicke's encephalopathy: atypical manifestation at MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1480-2.
6. Lee SS, Cha SH, Lee SY, Song CJ. Reversible inferior colliculus lesion in metronidazole induced encephalopathy: Magnetic resonance findings on diffusion-weighted and Fluid Attenuated Inversion Recovery Imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33: 305-8.
7. Sandoval C, Kutscher M, Jayabose S, Tenner M. Neurotoxicity of intrathecal methotrexate: MR imaging finding. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1887-0.
8. Lucato LT, McKinney AM, Short J, Teksam M, Truitt CL. Reversible findings of restricted diffusion in 5 fluorouracil neurotoxicity. *Australas Radiol* 2006; 50: 364-8.

Safeno Femoral Yetmezlik ile Beraber İzole Sağ Varikosel: Olgu Sunumu

Isolated right varicocele with saphenofemoral incompetence: Case Report

Bekir Aras¹, Gündüz Yümün², Mehmet Korkmaz³, Mehmet Yücel¹, Bekir Şanal²

¹ Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Kütahya

² Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Kütahya

³ Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Kütahya

Sayın Editör,

Varikosel, spermatik kord venlerinin geri akımla karakterize anormal dilatasyonudur. Erkek popülasyonunda görülme sıklığı %15 olarak bilinmektedir (1). Varikoselin oluşum sebebi ile ilgili netlik olmamakla birlikte, venöz kapakların yetersizliği veya yokluğu, kollateral damar veya inferior vena kava ile sol renal ven arasında artmış basınç gradientine bağlı olduğu düşünülmektedir (2). Klinik olarak sıklıkla solda görülen varikoselin izole olarak sağda görülmesi oldukça nadirdir. İzole sağ testiküler varikoselde sıklıkla sağ testiküler vena ya da vena kavaya bası yapan intraperitoneal kitleler veya portal hipertansiyon oluşacağı öngörülür (3, 4). Bu yazıda kitle ve portal hipertansiyon bulgusu olmayan, safeno-femoral yetmezlik ile beraber tespit edilen izole sağ varikosel olgusu sunulmuştur.

Yetmiş yaşında erkek hasta 20 yıldır devam eden sağ skrotumda şişlik nedeni ile polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde kalp damar cerrahisi kliniğinde varis tedavisi aldığı ve cerrahi bir tedavi uygulanmadığı öğrenildi. Yapılan fizik muayenede sağ skrotumu tamamen dolduran en geniş çapı yaklaşık 15 mm'yi bulan grade III varikoseli mevcut idi (Resim 1a,b). Varikoselin varlığı ve yapısı Doppler ultrasonografi ile değerlendirildi. Dopplerde safeno-femoral yetmezlik ile uyumlu olan bulguları mevcuttu (Resim 2 a,b). Magnetik rezonans görüntülemesinde kliniğe neden olabilecek abdominal bası yapan kitle ya da anormal venöz bağlantı yoktu. Hasta ileri yaşını gerekçe göstererek operasyon olmayı reddetti. Damar cerrahinin görüşleri alınarak hastanın poliklinik kontrolüyle izlenmesine karar verildi.

Pampiniform plexus spermatik kord boyunca yükselip birleşerek testiküler veni oluşturur ve

solda renal vena, sağda ise doğrudan vena kavaya dökülür. Testiküler ven derin inguinal halka arasında multiple bağlantılar olabilir. Bunlar ayrıca retroperitoneal, perirenal ve lomber venler ile paralel bağlantılar içerebilir (5). Varikosel bu venlerin anormal dilatasyonudur (1).

Literatur gözden geçirildiğinde izole sağ varikosel sıklıkla venöz kompresyona neden olan multiple intraabdominal patolojiler, renal tümörler ile oluşan kitle etkisi, portal hipertansiyon ve kalp yetmezliği sonucunda oluşabilir (6). Alberti ve ark. izole sağ varikoselin görülme sıklığını % 0.6 olarak bildirmişlerdir (7). Sunulan vakada dev sağ varikoselin etiyolojik incelenmesine yönelik yapılan abdominal Doppler ultrasonografide ve kontrastlı MR'da abdominal kitle ve venöz kompresyon tespit edilmedi. Hastada Doppler'de tespit edilen safeno-femoral bileşke yetersizliği dışında varikosel oluşumunda etken olabileceği düşünülen ek patoloji saptanmadı.

Varikosel ile safenofemoral yetmezlik arasında, valvuler yetersizliğe bağlı olarak fizyopatolojik ve hemodinamik yönden benzerlikler bulunmaktadır (8-10). Ciacco ve ark, primer varikoselli hastada yaptıkları çalışmalarında % 85,7 oranında tek ya da çift taraflı safenofemoral yetmezlik ve % 62 oranında da valvüler yetmezlik saptanmıştır (8).

Karadeniz ve ark, adolosan yaş grubunu içeren primer varikoselli hastalardaki çalışmalarında; 25 hastasının 21'inde safenofemoral yetmezlik saptamış ve kontrol grubu ile arasında safenofemoral yetmezlik açısından anlamlı fark bulunmuş ve bu ilişki doğrulanmıştır (8). Yıldız ve arkadaşları da varikosel ve safeno-femoral bileşke yetmezliğinin birlikte sık

görüldüğünü vurgulamıştır (10). Ancak çalışmalarının sonucunda varikoselin tarafıyla safeno-femoral yetmezlik arasında ilişki bulunamamış, ek olarak bilateral varikoselde daha sık venöz yetmezlik olduğu tespit edilmiştir (10).

Abdominal bası nedeni olmayan izole sağ varikosel ender görülen bir durumdur. Bu kliniğin beraberinde safeno-femoral yetmezlik olması varikosel oluşumundaki patogenezi ile ilgili önemli bir kanıt olabilir.

Kaynaklar

1. Skoog SJ, Roberts KP, Goldstein M, Pryor JL. The adolescent varicocele: what's new with an old problem in young patients? *Pediatrics* 1997; 100(1):112–21.
2. Muratorio C, Meunier M, Sonigo C, Massart P, Boitrelle F, Hugues JN. Varicocele and infertility: (Where do we stand in 2013?). *Gynecol Obstet Fertil*. 2013 Nov;41(11):660–6.
3. Pinggera GM, Herwig R, Pallwein L, et al. Isolated right-sided varicocele as a salvage pathway for portal hypertension. *International Journal of Clinical Practice*. 2005;59(6):740–42.
4. Şahin C, Tarçın O, Güner Y, Poçan Ç. İki taraflı grade 3 varikoselin ender bir nedeni: budd-chiari sendromu *Türk Üroloji Dergisi* 2004;30 (1): 127–8.
5. Bittles MA and Hoffer EK. Gonadal vein embolization: treatment of varicocele and pelvic congestion syndrome. *Seminars in Interventional Radiology* 2008; 25(3):261–70.
6. Bhosale PR, Patnana M, Viswanathan C, Szklaruk J. The inguinal canal; anatomy and imaging features of common and uncommon masses, *Radiographics* 2008;28(3): 819–35.
7. Alberti C, Cortellini P, Sacchini P, Rossi G: The role of venous drainage in uro-genital pathology. *Minerva Urol Nefrol* 1991; 43(1): 1–18.
8. Ciaccio V, Ficola F, Ceccarelli F, Capodicasa E.. [Assessment of sapheno-femoral junction continence in 42 patients with primary varicocele]. *Minerva Chir*. 1995;50(5): 469–73.
9. Karadeniz MY, Basar H, Simsir I, Unal B, Batislam E. Assesment of junction continence in patients with primary adolescent varicocele. *Pediatr Radiol*, 2003; 33(9): 603–6.
10. Yıldız S, Koksall M, Guneş M, Turksoy Ö, Altun L. Primer varikoselli olgularda safenofemoral yetmezlik. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2005;58: 172–5.



Künt Travmaya Bağlı Trakea Rüptürü

Trachea Rupture Due to the Blunt Trauma

Levent Yeşilyurt¹, Mehmet Ali Özel¹, Behiç Volkan Boz², Fahri Halit Beşir¹, Ayhan Sarıtaş², Alp Alper Şafak¹

¹ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı, Düzce

² Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Düzce

Sayın Editör;

Erişkin trakeası yaklaşık 10-13 cm uzunluğunda, krikoid kıkırdaktan karinaya kadar uzanan tüp şeklinde bir organdır. Krikoid kıkırdaktan, her iki ana bronşun lobar bronş dallarını verdikleri noktalar arasında kalan trakea ve her iki ana bronştaki travmatik yaralanmalara trakeo-bronşial rüptür adı verilmektedir. Künt travmalarda bronş rüptürü seyrek olarak görülmekle beraber son derece dramatik, hayatı tehdit edici bir durumdur. Olguların %30'u mortal seyrederek ve ölümlerin %50'si de olaydan sonraki ilk bir saat içinde gerçekleşir. Bununla birlikte, zaman zaman gözden kaçırılacak kadar hafif bulgularla seyretmesi de nadir değildir (1-4).

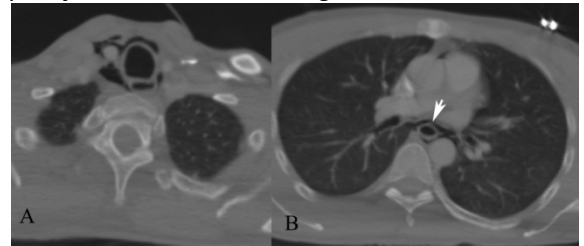
37 yaşında erkek hasta trafik kazası sonrası acil servise kabul edildi. Fizik muayenesinde solunum yetmezliği, cilt altı amfizem ile uyumlu krepitasyon vardı. Direkt grafilerinde sağ asetabulum kırığı ile akciğer grafisinde trakea çevresinde vertikal yerleşimli hava değerlerine ait şüpheli görünüm izlendi (Resim 1). Bilgisayarlı tomografi (BT) kesitlerinde; boyun sağ yarıda trakea ve sağ ana karotis arteri çevreleyen serbest hava dansiteleri ve mediastinal, perikardiyak alanlarda hava dansiteleri izlendi (Resim 2A-2B). Koronal multiplanar reformat görüntülerde trakeanın karina-sağ ana bronş bileşke düzeyinde rüptür ile uyumlu trakea posterior duvarının devamsızlığına ait görünüm mevcuttu (Resim 3A-3B).

Trakeobronşiyal yaralanmalarda en sık saptanan radyolojik bulgular ise pnömotoraks, pnömomediastinum, cilt altı ve derin yumuşak doku planlarında serbest hava değerlerinin izlenmesidir (5). Ancak; literatürde trakeo-bronşiyal yaralanmaların %10 kadarında akut dönemde hiçbir radyolojik bulguya rastlanmamakta ve olanların da %30'unun gözden

kaçabileceği bildirilmiştir (4). Bizim vakamızda da direkt grafi gözden kaçabilecek düzeyde vertikal yerleşimli paratrakeal serbest hava değerleri izlenirken ince kesit aksiyel ve koronal reformat görüntülerde toraksta serbest hava değerleri ile trakea rüptürü lehine değerlendirilen görünüm izlendi.



Resim 1: Arka-ön akciğer grafisinde boyun alt kesiminde ve üst mediasten düzeyinde vertikal yerleşimli hava dansitesinde görünüm izlenmektedir.



Resim 2: Bilgisayarlı toraks tomografisinde trakea ve sağ ana karotis arteri çevresinde (A) ve etraf dokulardan diseke olmuş özofagus (beyaz ok) çevresinde (B) hava dansiteleri izlenmektedir.

Trakeal yaralanmaların %80'i karina çevresindeki 2,5 cm'lik kesimde gerçekleşmektedir. Trakeada %15, distal hava yollarında ise %5 oranında yaralanma görülmektedir. Kesin tanı bronkoskopik değerlendirme ile konulabilir (1,2,6). Ayrıca trakea yaralanmalarına eşlik eden diğer yaralanmalar

ise larinksin rekurren sinir yaralanması, özafagus yaralanması, kot fraktürleri, yüz travması, pulmoner kontüzyon, intraabdominal yaralanma, kafa travması ve spinal kord yaralanmaları sayılır (5). Mortalite büyük oranda eşlik eden yaralanmalara bağlı olup mortaliteyi etkileyen faktörler; yaralanmanın lokalizasyonu ve yaralanmanın şeklidir (3).

Sonuç olarak trakeobronşial rüptür tanısındaki zorluklar tedavide gecikmeye neden olabilir. Travmatik acil hastalarda, ince kesit BT incelemesi ve multiplanar reformat görüntüleri sağlayacağı önemli katkılar ile trakeobronşial rüptür tanısı için kullanılabilmesi unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. HC Grillo: Tracheal and bronchial trauma, In: HC. Grillo (Eds): Surgery of the trachea and bronchi. Hamilton Inc, London B.C. Canada 2004: 271-90.
2. RM Hood: Injury to the trachea and major bronchi, In: Hood, Boyd and Culliford (Eds): Thoracic Trauma. W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA 1989: 245-66.
3. S Bertelsen, P Howitz. Injuries of the trachea and bronchi. Thorax 1972; 27: 188.
4. S Kaya, AT Şengül, A Başoğlu, TD Yetim, AO Akdağ. Travmatik Total Sağ Ana Bronş Rüptürü (Olgu Sunumu). O.M.Ü. Tıp Dergisi 2007; 24(3): 100-2.
5. A Ozdulger. Trakeobronşiyal Yaralanmalar. Toraks Cerrahisi Bulteni 2010; 1(1): 45-54.
6. M Reuter. Trauma of the chest. Eur. Radiol. 1996; 6: 707-16.



Nadir bir kongenital anomali olan retrocaval üreter

Retrocaval ureter which is a rare congenital anomaly

Soner Çoban¹, Ali Tekin²

¹ Şevket Yılmaz Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Bursa

² Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Düzce

Sayın Editör;

Retrocaval üreter, 1893 yılında ilk defa hochstetter tarafından rapor edilmiştir (1). Hastalar üreter obstrüksiyonun şiddetiyle orantılı olarak sağ lumbar ağrı şikayetiyle başvururlar. Retrocaval üreter değişik derecede hidronefroza ve azınsanmayacak oranda da taş oluşumuna sebep olmaktadır. Bu olgu da lumbar ağrının nadir bir şikayeti olan retrocaval üreteri sunduk.

Dört yıldır epigastrik ve sağ lumbar ağrı şikayeti olan hasta ağrılarının dolayı doktor başvurusunda yapılan tetkiklerde sağ da grade 2 hidronefroz tanısı ile ileri tetkik ve tedavi amaçlı kurumumuza sevk edilmiş. Hastanın yapılan İntra Venöz Pyelografi (IVP)'sinde sağ böbrekte hidronefroz, L3 vertebra seviyesi üzerinde üreterde dilatasyon ve bu seviyede ters J deformitesi saptandı (Şekil 1).



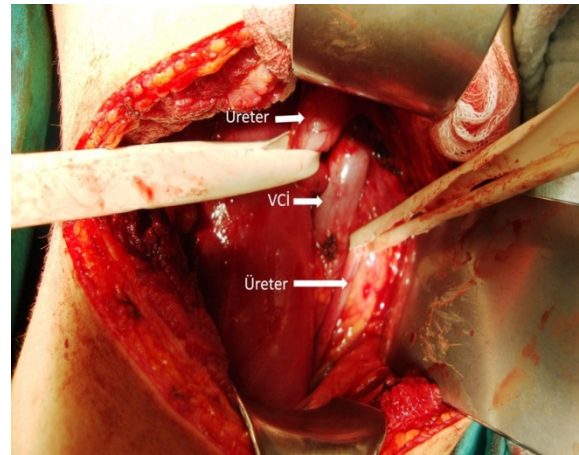
Şekil 1. Operasyon öncesi IVP'deki ters J deformitesi.



Şekil 2. Operasyon öncesi BT'de retrocaval üreter görünümü

Hidronefroz ve mediale kayma sebebini araştırmak amacıyla çekilen bilgisayarlı tomografi (BT)'de tip 1 retrocaval üreter tanısı konup operasyon kararı alındı (Şekil 2).

Sağ flank insizyon uygulanarak yapılan operasyon da üreterin L3 seviyesinde kingleştiği ve Vena Cava İnfior (VCİ)'un arkasına geçerek, VCİ tarafından, basıya uğradığı gözlemlendi. VCİ arkasında kalan kısım eksize edilerek üreter VCİ önünde double J kateter konularak uç uca anastomoz edildi (Şekil 3). Postoperatif 1. ayda DJS çekildi.



Şekil 3. Operasyon esnasında retrocaval üreter görünümü. (VCİ: Vena Cava İnfior)

Retrocaval üreter, VCİ'un anormal gelişimi sonucunda meydana gelmektedir (2). Üreterin VCİ posteriorundan geçtikten sonra VCİ ve Aort arasından VCİ önüne, oradan da laterale yönelmesinden dolayı circumcaval üreter terimi, retrocaval ve postcaval üreter terimlerinden daha çok tercih edilmektedir (1,3).

Retrocaval üreter insidansı 1000 canlı doğumda 1 dir. Situs inversus ya da VCİ dublikasyonu hariç sağ taraftadır (4). Genellikle 3. ila 4. dekatlarda hastalar ortaya çıkar (5). Klinikte

erkeklerin kadınlara oranı 2,8 kat iken, kadavralarda erkek kadın oranı 3 ila 4/1 görülür (6).

Retrograt üreterin 2 tipi tanımlanmıştır. Tip 1 daha sık görülen formdur. Tip 1 retrograt üreter, L3-4 seviyesinde VCI arkasına geçmekte ve dilate proksimal üreter segmenti ters J şeklinde görülmektedir. Tespit edilen dilatasyon, üreteral kingleşme, adinamik segment veya psoas basısına bağlı olarak gelişmektedir (2).

Tip 2 retrograt üreter VCI arkasına üreteropelvik junction (UPJ) seviyesinde geçmekte, nadiren dilatasyona neden olarak UPJ darlıklarıyla karışabilmektedir (2). Günümüzde VCI anormallikleri ve retrocaval üreterde en iyi tanı aracı spiral BT dir (4,7). Test noninvazivdir ve VCI ile üreterin anastomoz ilişkisini tanımlamada kusursuzdur.

Şikayeti olmayan ve kaliektazisi az olan hastalar için gözlem dışında bir tedavi yoktur. Hidronefrozu gelişen veya semptomları ortaya çıkan hastalar için cerrahi tedavi gerekir. Tedavi genellikle üreterin kesilerek VCI önünde uç uca anastomuzdur (2,8). Bu işlemler hem kozmetik avantajları hem de minimal invaziv bir yöntem olması nedeniyle laparoskopik olarak yapılabilir (9).

Kaynaklar

1. Ishitoya S, Arai Y, Waki K, Okubo K, Suzuki Y. Left Retrocaval ureter associated with the Goldenhar syndrome (Branchial arch syndrome). J Urol 1997; 158: 572-573.
2. Resnick MI, Kursh ED. Extrinsic obstruction of the ureter. Campbell's Urology. Edited by PC Walsh, AB Retik, ED Vaughan, AJ Wein. Seventh edition. Philadelphia, WB Saunders Co, 1998; 387-422.
3. Mellins HC. Anomalies of the Inferior Vena Cava. Clinical Urography. Edited by HM Pollack. Philadelphia, WB Saunders Co, 1990; 2097-2104.
4. Rubinstein I, Cavalcanti AG, Canalini AF, Freitas MA, Accioly PM.. Left retrocaval ureter associated with inferior vena cava duplication. J Urol. 1999;162(4):1373-1374.
5. Xiaodong Z, Shukun H, Jichuan Z, Xiaofeng W, Guangdong M, Xingke Q. Diagnosis and treatment of retrocaval ureter. Eur Urol. 1990;18:207-210.
6. Schlussek R.N., Retik A.B.: Anomalies of the ureter; in Walsh P.C., Retik A.B., Vaughan E.D., Wein A.J.(eds): Campbell's Urology, seventh edition, vol. 2, Chapter 60, pp.1814-1857, W.B.Saunders Company, Philadelphia, 1998
7. Polascik TJ, Chen RN. Laparoskopik üreteroureterostomy for retrocaval ureter. J.Urol 1998; 160(1);121-122
8. Schulman CC. The ureter. Pediatric Urology. Edited by B O'Donnel, SA Koff. Oxford, Butterworth-Heinemann, 1997; 397-418.
9. Ameda K, Kakizoki H, Harabayaski T, Watarai Y, Nonomura K, Koyanagi T. Laparoskopik üreteroureterostomy for retrocaval ureter. Int J urol 2001 8(2);71-74.



A rare cause of gastrointestinal hemorrhage: ileal gastrointestinal stromal tumor**Gastrointestinal kanamanın nadir bir sebebi: İleal gastrointestinal stromal tümör**Barış Yılmaz¹, Merih Altıok³, Bora Aktaş¹, Bülent Yılmaz², Fuat Ekiz¹¹ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji, Ankara² Bolu Abant İzzet Baysal Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji, Bolu³ Osmaniye Devlet Hastanesi, Osmaniye

A 34 year-old man was admitted to our hospital with acute onset of rectal bleeding. He had no history of any disease, medications or other symptoms. His vital signs were within normal limits. Physical examination and digital rectal examination were unremarkable. Hemoglobin level was 10 g/dl on admission and this went down to 6 g/dl on 2 days. A total of 10 units of blood transfusion were given to the patient. Colonoscopy was unremarkable, but it revealed fresh blood coming from a proximal source. Following upper endoscopy was normal. Angiography, scintigraphy, capsule endoscopy and enteroscopy could not be performed due to the absence of these opportunity in our hospital. Hence, an abdominal computed tomography scan was performed, on which was detected an ileal mass (Figure 1) and then therapeutic and diagnostic explorative laparotomy were decided. At laparotomy, a mass with 6 cm in diameter originated from ileum was detected (Figure 2). The mass was surgically removed and an end-to-end anastomosis was carried out. Histopathological and immunohistochemical examination revealed a gastrointestinal stromal tumor (GIST) with clear resection margins and CD117 positive staining.

GIST is the most common mesenchymal tumor in the gastrointestinal (GI) tract. The most common clinical presentation of GIST is GI bleeding (1). To date, several cases of ileal GIST that presented with overt GI hemorrhage have been reported (2, 3). We report an unusual case of an ileal GIST that presented with an acute severe GI hemorrhage, as well. However, our report highlights the diagnostic importance of an abdominal computed tomography in the absence of angiography, scintigraphy, capsule endoscopy and enteroscopy.

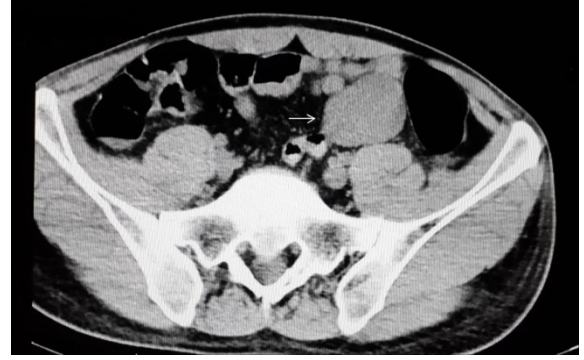


Figure 1. An ileal mass on abdominal computed tomography.



Figure 2. At laparotomy, a mass with 6 cm in diameter originated from ileum was detected.

References

1. Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F, Valli R, Cirilli C, Rashid I, Marcheselli L, Luppi G, Federico M. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumours. A population-based study. *BMC Cancer* 2007; 7: 230.
2. Cueto J, Vázquez-Frias JA, Castañeda-Leeder P, Baquera-Heredia J, Weber-Sánchez A. Laparoscopic-assisted resection of a bleeding gastrointestinal stromal tumor. *JLS* 1999; 3(3): 225-228.
3. Komen DJ, Kingma PJ, Gerrits MA, van Muiswinkel JM. An unusual cause of rectal bleeding. *Neth J Med* 2007; 65(10): 407-408.

Gebelikte tromboembolik hastalıklara tanısız yaklaşım

The Management of Thromboembolic Diseases in Pregnancy

Zehra Yaşar, Fahrettin Talay

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu

Özet

Gebelik ve postpartum dönem venöz tromboemboli (VTE) için kanıtlanmış risk faktörüdür. Günümüzde pulmoner emboli (PE) gebelik ile ilişkili ölümlerin önemli nedenlerindedir ve anne ölümlerinin %20'sini oluşturmaktadır. Her 10 derin ven trombozundan (DVT) birinde PE geliştiği bilinmektedir. VTE tanısı semptomların ve bulguların gebeliğin beklenen fizyolojik değişiklikleriyle benzer olması nedeniyle oldukça zordur. Gebelikte VTE tanısının gecikmeden konması ve uygun tedavinin düzenlenmesi gebenin ve fetusun komplikasyonlardan korunması için hayati önem arz eder. Tanısız işlemler sırasında oluşabilecek radyasyon maruziyeti de doğru görüntüleme yönteminin uygulanmasının önemini göstermektedir. Bu derlemede gebede karşılaşılabileceğimiz tromboembolik hastalıklara tanısız yaklaşım basamakları gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Tromboembolik Hastalıklar.

Abstract

Pregnancy and postpartum period are well-established risk factors for venous thromboembolism (VTE). Currently pulmonary embolism (PE) is a leading cause of pregnancy related mortality and responsible for 20 percent of maternal deaths. PE is known to occur in one of every 10 deep vein thrombosis (DVT). The clinical diagnosis of VTE is challenging because of the overlap of signs and symptoms between physiologic changes and development of PE or DVT. Accurate and early diagnosis is important in pregnancy to prevent fetus and pregnant from complications. And also accurate imaging is essential because of the anxieties relating to fetal radiation exposure during diagnostic procedures. In this review diagnostic algorithm of VTE discussed for accurate and reliable management in pregnancy.

Keywords: Pregnancy, Thromboembolic Diseases.

Giriş

Gebelik venöz tromboemboli için kanıtlanmış bir risk faktörüdür. VTE yaklaşık olarak 1600 gebelikte 1 görülür (1). Gebelikte VTE yalnız alt ekstremitelerde derin ven trombozu (DVT) şeklinde görülebileceği gibi pulmoner emboli (PE) ile birlikte görülebilir. Gebe olmayan aynı yaşta kadınlar göre gebelerde VTE 4-50 kat daha fazla görülür (2). Postpartum dönemde ise antepartum döneme göre yaklaşık 5 kat, gebe olmayanlara göre 15-25 kat fazla izlenmektedir. Gebelikte semptomatik DVT oranının %0.05 – 0,3 olduğu ve her 10 DVT'den birinde pulmoner emboli (PE) komplikasyonu geliştiği bildirilmiştir (3). PE anne ölümü nedenleri arasında 6. sırada olup, maternal mortalitenin %20-30'undan sorumludur (4). Bu yüzden pulmoner emboliye bağlı anne ölümlerini önlemede, VTE saptanması ve zamanında antikoagulan tedavi başlanması hayati önem taşımaktadır.

Risk Faktörleri

Gebelik fizyolojisi zaten VTE ve PE için başlı başına bir risk faktörüdür. Virchow triadı olarak tanımlanan hiperkoagülabilité, vasküler hasar

ve staz gebelikte gelişen fizyolojik değişikliklerle birlikte ortaya çıkmaktadır. Gebelikte, hormonal değişim sonucu venöz kapasitedeki artış, uterusun venöz yapıları mekanik basısı ve immobilité staza neden olur. 25 ve 29. haftalar arasında ve doğumdan 6 hafta sonrasında bacaklardaki venöz akım hızında yaklaşık %50 azalma tesbit edilmiştir (5). Aynı zamanda erken postpartum periyotta görülen artmış VTE riski doğum ile bağlantılı olan vasküler hasar ve uteroplesental yüzey değişiklikleri ile de ilişkilidir. Forceps, vakum uygulaması, sezaryen doğum vasküler intimal hasarı arttırabilir (1).

Gebelik, trombojenik özelliğindedir. Hiperkoagülasyon doğum ve sonrasında anneyi kanamadan korumak için gereklidir. Koagülasyon faktörlerinden VII, VIII, X ve von Willebrand faktör ile fibrinojen artar. Serbest protein S, bağlayıcı proteininin artmasına bağlı azalır. Plazminojen aktivatör inhibitör tip I düzeyi 5 kat artar. Sonuç olarak, prokoagülanlar ile antikoagülanlar arasındaki denge değişimi nedeniyle trombojenik özellik artar (6).

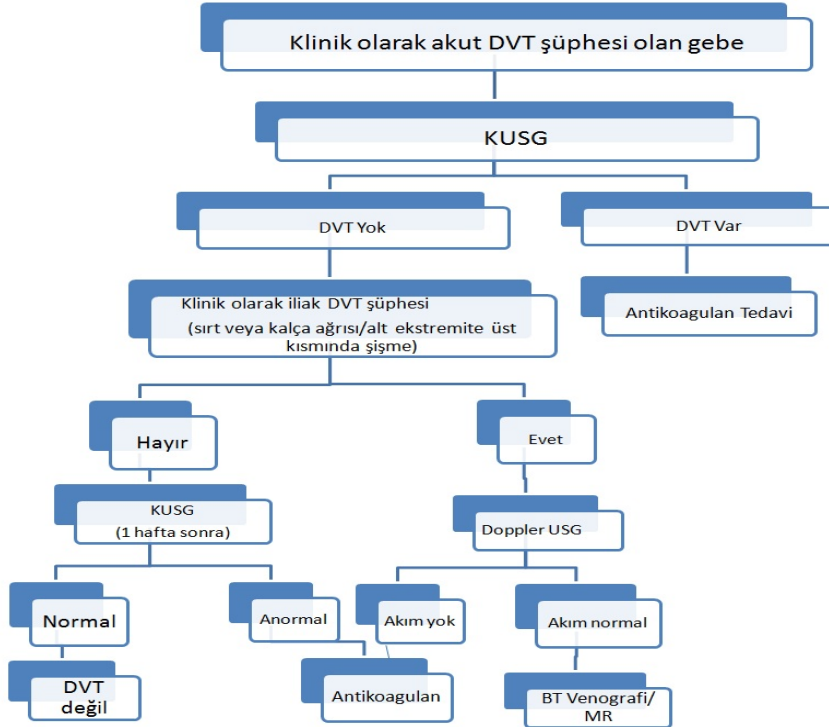


Tüm gebelerde aynı fizyolojik mekanizmaların sözkonusu olduğunu düşünürsek, VTE gelişen gebelerde bunu kolaylaştıran risk faktörleri mevcuttur. Gebeliğin her evresinde gebe olmayan aynı yaş popülasyona göre VTE oranı fazla olsa da postpartum dönem en riskli periyoddur. Risk faktörlerini antepartum ve postpartum olarak ayırırsak antepartum dönemde çoğul gebelik, variköz venler, üriner sistem enfeksiyonu, diyabet, sezaryen dışında 3 günden fazla olan hospitalizasyon, vücut kitle indeksinin 30 kg/m² üzerinde olması ve ileri anne yaşı (≥35) ön plana çıkan risk faktörleri iken; postpartum dönemde sezaryen doğum, komorbiditeler (variköz venler, kardiyak hastalıklar vs), vücut kitle indeksinin 25 kg/m² üzerinde olması, erken doğum, obstetrik kanama, ölü doğum, ilerlemiş anne yaşı, hipertansiyon ve sigara öne çıkan risk faktörleridir (7). Gebelerde trombofilik genetik risk faktörleri bulunması da DVT riskini belirgin olarak arttırmaktadır. ACCP (The American College of Chest Physicians) kılavuzuna göre, gebelikte DVT gelişen hastaların yaklaşık %50'sinde kalıtsal trombofilik bulunmakta (4). Yapılan çalışmalarda gebelerde Faktör 5 Leiden mutasyonu riskinin 3 kat (8),

Antitrombin 3, Protein C ve Protein S eksikliği riskinin 8 kat (9), bilinen antifosfolipid sendromu riskinin 5 kat arttığı bildirilmiştir (10).

Gebelerde gelişen DVT'de anatomik lokalizasyonda da bazı farklar bulunmaktadır. Normalde, DVT'nin sol alt ekstremitede görülme oranı %55 iken, gebelerde bu oran %80-90'a çıkmaktadır. Bunun, sağ iliak arter ve ovarian arter ile büyümüş uterusun sol iliak vene bası yapmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. İliyofemoral bölgede gelişen DVT gebe olmayan kadınlarda %9, gebelerde ise %70 oranında saptanmıştır. İliyofemoral DVT'ler kopmaya ve kan yoluyla hareket etmeye daha yatkındır, bu da PE riski açısından oldukça önemlidir. Bunun yanında, gebelerde DVT'nin pelvik venlerde görülme oranı normal popülasyona göre daha fazladır. Fakat prevalansı tam olarak bilinmemektedir (11).

Şekil 1: Gebelikte derin ven trombozu şüphesi olan hastaya yaklaşım.



KUSG: kompresyon ultrasonografi, DVT: Derin ven trombozu MR: Manyetik Rönenans Görüntüleme.

TANI

Gebelikte VTE tanısının konulması genellikle zordur. Tanı zorluğunun sebebi VTE semptomlarının gebelikte gelişen semptomlarla karışmasından ve ebeveyn ve klinisyenlerin fetusun küçük miktarlardaki iyonizan radyasyona bile maruz kalmasını istememelerinden kaynaklanmaktadır. Gebelikte görülen hemodinamik değişikliklerden kaynaklanan semptomlarla VTE'nin semptomlarını ayırt edebilmek gerekmektedir. Bacakta şişme ve rahatsızlık, dispne (%70), takipne, taşikardi gebelikte sık karşılaşılan yakınma ve bulgulardır. Alt ekstremitelerde ağrı, şişlik ve/veya eritem, ısı artışı, hassasiyet olduğunda DVT düşündürür. Tüm bacakta şişlik ve/veya alt abdomen, kalça ve sırt ağrısı olduğunda iliak ven trombozu açısından da dikkatli olunmalıdır. Nefes darlığı şikayeti de gebelik ilerledikçe artmaktadır. Özellikle nefes darlığının olağan dışı artması ve DVT semptomlarının eşlik etmesi PE açısından önemli ipuçlarıdır. Gebede akut gelişen dispne, plöretik ağrı ve hemoptiziden biri veya birkaçı görüldüğünde PE açısından uyanık olunmalıdır. Gebelikte tromboembolik hastalık tanısına giden yol, öncelikle klinik kuşkudan geçmektedir.

Klinik olasılık belirlenmesi yada tahmini için kullanılan skorlama sistemleri gebelerde daha dikkatli değerlendirilmelidir. Aktif kanser, geçirilmiş cerrahi genç sağlıklı gebelerde nadir, alt ekstremitelerde ödeme gibi semptomlar gebeliğe bağlı saptanabilir. Amerikan toraks derneği ve torasik radyoloji derneğinin 2011 yılında yayınladıkları kılavuzda Wells Modeli ve Cenevre Kriterleri gibi klinik olasılık skorlarının gebe hastalarda onaylanmadığı bildirilmiştir (12). Fakat Cutts ve ark. tarafından yayınlanan Wells kriterlerinin ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ile korele edildiği 183 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada ise modifiye Wells kriterlerinin sensitivite ve negatif prediktif değeri %100'e yakın bulunmuştur (13). Bu tür modifiye Wells kriteri olarak yapılandırılmış klinik modeller gebelikte yararlı olabilir, fakat daha ileriye dönük değerlendirmeler gerekmektedir.

DVT tanısında kullanılması önerilen LEFt Klinik olasılık kuralı ise gebelerde DVT'nin sol taraf ağırlıklı olarak görülmesi gerçeği üzerine dayandırılmıştır. Üç objektif kriter DVT'yi yüksek oranda ön gördürür. Bunlar sol bacakta semptomların olması (L), baldır çapları arasında ≥ 2 cm üzerinde fark olması (E) ve ilk trimesterde ortaya çıkmasıdır (Ft). Gebelerde bu kriterlerden 0, 1, 2 ya da 3 tanesinin varlığında sırası ile DVT saptanma yüzdesi 0, 16 ve 58'dir (14). DVT'nin dışlanması henüz tek başına standart test olarak kullanılmamaktadır ve klinik pratikte kullanılması için daha geniş popülasyonlarda ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Labaratuvar Tetkikleri

Fibrin yıkım ürünü olan D-dimer düzeyleri, DVT ve PE tanısında kullanılmaktadır. Gebe olmayan olgularda D-dimer düşüklüğü klinik olasılık skorları veya kompresyon ultrasonografisi ile kombine edildiğinde DVT ve PE tanısını yüksek oranda dışlanmasına yardımcı olur. Gebelerde negatif prediktif değeri yüksek olmasına rağmen, pozitif prediktif değeri düşüktür. D-dimer seviyesi gebelik sırasında fizyolojik olarak yüksektir. Gebelik boyunca değeri gittikçe artar, doğum ve erken postpartum döneminde zirve yapar. Fakat bu periyodlara ait belirlenmiş referans değerleri yoktur. Gebeliğin ilk 20 haftasında hastaların %50'de D-Dimer düzeyinin yüksek olabileceği belirtilmektedir. Dolayısıyla bu periyoddaki hastalarda negatif D-Dimer seviyesi DVT ve PE'nin dışlanmasında kullanılabilir. Kovak ve ark. yaptığı çalışmada tromboembolik hastalık tesbit edilen gebelerde daha yüksek D-dimer düzeyleri saptanmıştır. Bu değerlerin tanıda klinisyene kolaylık sağlayabileceği ve erken tanıda yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Gebelikte daha yüksek cut-off değerleri kullanabilmek için geniş çapta prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (15). Gebelikteki düşük sensitivite ve spesifitesi göz önüne alındığında yüksek D-dimer VTE için diagnostik değildir. Düşük olması ise sadece VTE şüphesini azaltır, fakat dışlatmaz.



Arterial kan gazları değerlendirildiğinde, solunumsal alkaloz hem gebelikte hem PE de görülebilen ortak bulgudur. Normal akciğer grafisi ile birlikte hipoksemi gebelikte PE klinik şüphesini arttırmalıdır. Gebelikte 3. Trimesterde sırtüstü konumdayken parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) daha düşük olabileceği için, arteriyel kan dik konumdayken alınmalıdır.

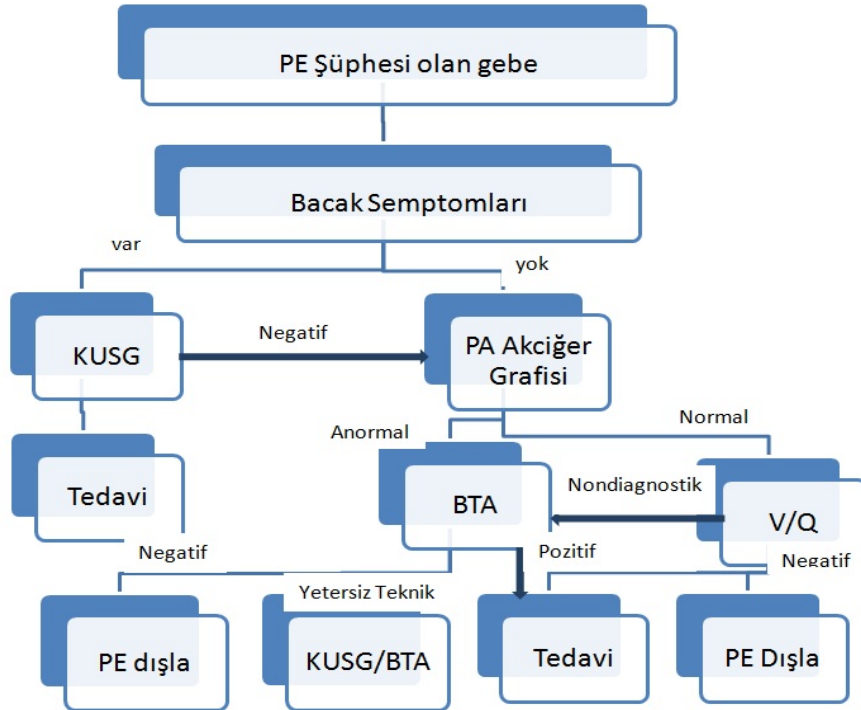
Radyolojik Tetkikler

DVT tanısında kompresyon ultrasonografide proksimal venlerdeki azalan kompresibilite tanı koymada yardımcı olur. Gebelerde de proksimal ven trombozu için yüksek sensitivitesi (%95) ve spesifitesi (>% 95) vardır (16). Gebelerde doppler ultrasonografi ile sol lateral dekübit pozisyonda solunum ve Valsalva manevrası ile akımdaki normal varyasyonların izlenmemesi izole iliak ven trombozunu da düşündürmelidir. Trombus saptandığında antikoagulan tedavi hemen başlanmalıdır. PE'den şüphelenilen gebelerde, DVT semptom ve bulguları varsa, bilateral alt ekstremite kompresyon ultrasonografisi önerilir. Pozitif saptanırsa antikoagulan verilir. Eğer negatifse

ileri inceleme gerekir. DVT semptom ve bulguları yoksa, alt ekstremite kompresyon ultrasonografisi yerine toraks incelemelerine öncelik verilebilir (12). Pelvik ve kalf ven trombozu tanısı için kompresyon ultrasonografisinin sensitivitesi düşüktür (17). Kalf venlerinde tromboz şüphesi varlığında seri kompresyon ultrasonografisi (3. ve 7. gün) tanıda yararlıdır (18).

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI) femoral ve pelvik trombusleri saptamada kullanılabilir. Gebe olmayan popülasyonda sensitivitesi yaklaşık olarak %100 oranında bildirilmiştir, fakat gebelikte karşılaştırmalı çalışma olmadığı için güvenilirliği kanıtlanmamıştır (19). Venografi ise gebe olmayan popülasyonda altın standarttır. Gebelikte güvenlik açısından çalışmalar yetersizdir. Fetüse ionize radyasyon riski, femoral ven kanulizasyonunun zorlukları ve abdominopelvik koruma ile iliofemoral trombus saptamadaki düşük sensitivitesi, aynı zamanda alternatif tanı yöntemlerinin varlığı kullanılabilirliğini azaltmıştır (16).

Şekil 2: Pulmoner emboli şüphesi olan hastaya yaklaşım.



KUSG: kompresyon ultrasonografi, BTA: BT anjiyografi, V/Q: ventilasyon perfüzyon sintigrafisi PE: Pulmoner emboli

DVT tanı algoritmasını özetlersek, gebede akut olarak DVT şüphesi olduğunda öncelikli seçilecek tanı yöntemi kompresyon ultrasonografisidir. İlerlemiş gebeliklerde hasta sol lateral dekübit pozisyonunda yapılmalıdır. Pozitif saptanırsa antikoagulan tedavi hemen başlanmalıdır. Negatif test gebede DVT tanısını dışlatmaz. Yüksek klinik olasılık var ise (iliak ven trombozunu düşündüren kalça ve bacakta şişlik gibi) iliak ven trombozunu aydınlatmak için doppler USG yapılabilir. Venöz akım hızının yokluğu antikoagulan tedavi endikasyonudur. Akımda değişiklik tesbit edilmemesine rağmen yüksek klinik olasılık varsa ileri tetkik için BT venografi ya da MRI seçilebilir. Bu süreçte hastaya ampirik antikoagulan tedavi önerilir. Gebede düşük klinik olasılık varsa ampirik antikoagulan vermeden 3. ve 7. gün yapılan seri ultrasonografisi ile takip edilir. Eğer yapılamıyor ise alternatif olarak D-dimer seviyelerine bakılabilir. D-dimer 500 ng/mL'den (ELİSA) düşük ise DVT dışlanabilir. Kompresyon ultrasonografisi ve MRI ile radyasyon maruziyeti söz konusu değilken kontrastlı venografi ile anne ve fetüsün radyasyona maruz kalabileceği de gözönünde tutulmalıdır (Şekil 1).

Pulmoner emboli şüphesi olan gebelerde tanı için kullanılacak görüntüleme yöntemlerinden birinin diğerine üstünlüğünü gösteren güçlü kanıtlar mevcut değildir. Tercih hekimin insiyatifine, hasta tercihine, komorbiditelere ve potansiyel toksisitelere göre yapılmalıdır. Pulmoner emboli şüphesi olan gebelerde Kompresyon ultrasonografisi, gebeyi ve fetusu radyasyon maruziyetinden korumak için ilk basamak tetkik olarak düşünülmelidir. Kompresyon ultrasonografisi ile tromboz saptanmadı ise posteroanterior akciğer grafisi ilk basamak tanı yöntemi olarak seçilmelidir (12). Hiçbir akciğer radyoloji bulgusu PE için sensitif yada spesifik değildir. Fakat alternatif tanıları dışlar ve ileri görüntüleme seçiminde yol gösterir. PE şüphesi olan gebelerde, normal akciğer grafisi mevcut ise bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) den önce ventilasyon / perfüzyon (V/P) sintigrafisi ilk seçilecek tanı yöntemi olarak önerilmektedir (12). PE şüphesi olan 304 gebede, gebelikte ve postpartum dönemde yapılan çalışmada akciğer grafisi normal olan grupta V/P (%90) ile

kesin tanısal sonuç elde etme oranı BTPA'dan (%70) daha yüksek olarak saptanmıştır (20). PE şüphesi olan gebelerde V/P sintigrafisi sonucu halen şüphe sürüyor ise yalnız klinik takip yerine ileri tanısal değerlendirmeye devam edilmesi önerilmektedir. İleri inceleme yapılmaya karar verirse de ilk tetkik olarak BTPA tercih edilmelidir (12).

PE şüphesi olan gebelerde, akciğer grafisinde lezyon mevcut ise V/P sintigrafisinden önce BTPA ilk seçilecek tanı yöntemi olarak önerilmektedir. Cahill ve ark. akciğer grafisinde lezyon saptanan gebelerde BTPA (%16,4) ile karşılaştırıldığında V/P (%40) göre daha düşük tanısal orana sahiptir (20). MR anjiyografinin gebelerde kullanımı için yeterli kanıt yoktur. Fetus üzerinde gadoliniumun uzun dönem etkileri net olmadığından rölatif olarak kontrendikedir (21). PE şüphesi olan gebede tanısal yaklaşım algoritması Şekil 2'de özetlenmiştir.

Radyasyon Maruziyeti

Fetal maruziyet değerlendirildiğinde fetüs açısından ≤ 50 mGy altında maruziyet önemsiz kabul edilir. Günlük hayatta bir bireyin maruz kaldığı çevresel kaynaklı radyasyon dozunun her yıl için 2,7 mSv olduğu ve dokuz ay boyunca fetüs için bu doz yaklaşık 1mGy eşdeğer olduğu bildirilmiştir (22). V/P sintigrafisinin mi yoksa BTPA daha güvenilir olduğu üzerine konsensus yoktur. Her ikisi için ölçülen değerler gebelik boyunca alınan 0,5-1 mSv (1mGy) eşdeğer ya da daha düşüktür (22). 100 mGy altındaki fetal dozlarda gebelik sonlandırılması düşünülmez. Annede meme ve akciğer kanseri radyasyonla ilişkili mortalite ile bağlantılı olarak daha yüksek risk mevcuttur. Fakat yapılan çalışmalarda 200 mGy altında meme kanseri riskinde artış saptanmamıştır (23). Memenin maruz kaldığı radyasyon dozu yaklaşık V/P'de 0,28 mGy ve BTPA' da ise < 20 mGy' dir (23). BTPA, V/P sintigrafisine göre daha az fetal radyasyon dozu (0,130 mGy-0,74 mGy) verirken daha yüksek maternal radyasyon dozu verir (7,3 mGy-0,9 mGy) (24, 25). Akciğer radyolojisi, V/P, pulmoner anjiyografi birlikte yapıldığında 0,5 mSv dan daha az fetal radyasyon dozu verir. Bu belirgin fatal anomali



yapacak dozun çok altındadır (24, 25). BTPA ve V/P sintigrafisi radyasyon dozunu azaltmak için modifiye edilmelidir.

İyonize kontrast maddenin fetus üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır. İyonize kontrast madde yada gadolinium intravenöz verildikten sonra placentaya oradan amniyotik sıvıya ve fetal dolaşıma geçer (26). Neonatal hipotiroidizm açısından 344 BTPA yapılan gebelerde doğumda bebekte normal tiroksin düzeyleri saptanmıştır (27). Teratojeniteyi gösteren hayvan deneyi mevcut olmadığı için iyonize kontrast maddeler FDA tarafından Kategori B olarak değerlendirilmektedir. Gadolinium kullanımında fetal teratojenite tesbit edilmemiştir. Fakat yüksek dozlarda ve uzun maruziyetlerde hayvan deneylerinde teratojenite tesbit edilmiştir. Bu yüzden FDA tarafından Kategori C olarak değerlendirilmektedir.

Sonuç olarak gebelikte VTE riski tesbit edildiğinde algoritmalara bağlı olarak en az radyasyon maruziyeti olan tetkikten başlayıp sistematik bir şekilde hastaya yaklaşılmalıdır. Gebeye hem kendisi hem de fetus için oluşabilecek radyasyon maruziyeti risklerinin anlatılmasının yanısıra VTE tanısı atlandığında oluşabilecek riskler hakkında net bir şekilde bilgilendirilmelidir. İşlemlerden önce mutlaka hastadan onay formu alınmasına dikkat edilmelidir. Bu algoritmaların doğrulanması, radyasyon ve kontrast maddenin fetus ve gebe üzerine etkilerinin netleşmesi için geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. The New England journal of medicine. 2008;359(19):2025-33.
2. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. Critical care medicine. 2005;33(10 Suppl):S294-300.
3. Pillny M, Sandmann W, Luther B, Muller BT, Tutschek B, Gerhardt A, et al. Deep venous thrombosis during pregnancy and after delivery: indications for and results of thrombectomy. Journal of vascular surgery. 2003;37(3):528-32.
4. Mac KAP, Berg CJ, Liu X, Duran C, Hoyert DL. Changes in pregnancy mortality ascertainment:

United States, 1999-2005. Obstetrics and gynecology. 2011;118(1):104-10.

5. James AH, Abel DE, Branciazio LR. Anticoagulants in pregnancy. Obstetrical & gynecological survey. 2006;61(1):59-69; quiz 70-2.
6. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. Best practice & research Clinical haematology. 2003;16(2):153-68.
7. Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson-Piercy C, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. Blood. 2013;121(19):3953-61.
8. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. Best practice & research Clinical haematology. 2003;16(2):243-59.
9. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. Annals of internal medicine. 1996;125(12):955-60.
10. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. Obstetrics and gynecology. 1992;80(4):614-20.
11. Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2010;182(7):657-60.
12. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boieselle PM, Hurwitz LM, et al. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;184(10):1200-8.
13. Cutts BA, Tran HA, Merriman E, Nandurkar D, Soo G, DasGupta D, et al. The utility of the Wells clinical prediction model and ventilation-perfusion scanning for pulmonary embolism diagnosis in pregnancy. Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis. 2014;25(4):375-8.
14. Chan WS, Spencer FA, Lee AY, Chunilal S, Douketis JD, Rodger M, et al. Safety of withholding anticoagulation in pregnant women with suspected deep vein thrombosis following negative serial compression ultrasound and iliac vein imaging. CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2013;185(4):E194-200.
15. Kovac M, Mikovic Z, Rakicevic L, Srzentic S, Mandic V, Djordjevic V, et al. The use of D-dimer



with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2010;148(1):27-30.

16. Polak JF, Wilkinson DL. Ultrasonographic diagnosis of symptomatic deep venous thrombosis in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1991;165(3):625-9.

17. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Annals of internal medicine.* 1998;129(12):1044-9.

18. Lohr JM, Kerr TM, Lutter KS, Cranley RD, Spirtoff K, Cranley JJ. Lower extremity calf thrombosis: to treat or not to treat? *Journal of vascular surgery.* 1991;14(5):618-23.

19. Carpenter JP, Holland GA, Baum RA, Owen RS, Carpenter JT, Cope C. Magnetic resonance venography for the detection of deep venous thrombosis: comparison with contrast venography and duplex Doppler ultrasonography. *Journal of vascular surgery.* 1993;18(5):734-41.

20. Cahill AG, Stout MJ, Macones GA, Bhalla S. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy using computed-tomographic angiography or ventilation-perfusion. *Obstetrics and gynecology.* 2009;114(1):124-9.

21. International Conference on Harmonisation; draft guidance on E2F Development Safety Update Report; availability. Notice. *Federal register.* 2008;73(151):45462-3.

22. Hughes JS, Watson SJ, Jones AL, Oatway WB. Review of the radiation exposure of the UK population. *Journal of radiological protection : official journal of the Society for Radiological Protection.* 2005;25(4):493-6.

23. Cook JV, Kyriou J. Radiation from CT and perfusion scanning in pregnancy. *BMJ (Clinical research ed).* 2005;331(7512):350.

24. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *European heart journal.* 2000;21(16):1301-36.

25. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet.* 2010;375(9713):500-12.

26. Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, Laros RK, Jr. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstetrics and gynecology.* 2008;112(2 Pt 1):333-40.

27. Bourjeily G, Chalhoub M, Phornphutkul C, Alleyne TC, Woodfield CA, Chen KK. Neonatal thyroid function: effect of a single exposure to

iodinated contrast medium in utero. *Radiology.* 2010;256(3):744-50.



Meme Ultrason Elastografi

Breast Sonoelastography

Zeynep İlerisoy Yakut¹, Aydın Kurt², Leman Günbey Karabekmez¹, Törel Oğur³

¹ Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

² Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

³ Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Meme elastografi, meme lezyonlarının karakterizasyonunda mamografi ve ultrasona katkı sağlayan yeni bir tekniktir. Bu teknik, tıpkı klinik palpasyonda olduğu gibi lezyonun gerilimi ve sertliği hakkında bilgi verir. Klinik kullanımında gerilim (kompresyon elastografi) ve shear wave (makaslama dalgası) elastografi olarak iki yöntem bulunmaktadır: Klinik çalışmalar bu tekniğin meme lezyonlarının benign- malign ayrımında faydalı olduğunu göstermiştir. Bu gelişme benign lezyonlara daha az biyopsi yapılmasını sağlayacağından önemlidir. Bu derleme, elastografi tekniğinin temellerini, incelemenin nasıl yapıldığını, görüntülerin yorumu, artefaktlar ve majör klinik çalışmaların sonuçlarını içermektedir. Uygulanması kolay bir yöntem olmakla birlikte doğru yoruma izin verecek yeterlilikte görüntülerin alınabilmesi için teknik bilgi çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Ultrason elastografi, meme.

Abstract

Breast elastography is a new sonographic technique that provides additional information on breast lesions over conventional sonography and mammography. This technique provides information on the strain or hardness of a lesion, similar to a clinical palpation examination. Two techniques are now available for clinical use: strain (compression elastography) and shear wave elastography. Clinical trials suggests that this technique helps the characterization of breast lesions as benign or malignant. This improvement may substantially reduce the number of benign biopsies performed. This article reviews the basics of this technique, how to perform the examination, image interpretation, artifacts and the results of major clinical studies. Although elastography is easy to perform, technical knowledge is critical in order to obtain adequate images permitting a correct interpretation

Keywords: Ultrasound elastography, breast.

Giriş

Meme ultrasonu (US) ilk kez, lezyonların kistik ya da solid olduklarını belirlemek amacıyla kullanıldı. Stavros ve ark.nın oluşturduğu kriterler ile US, meme lezyonlarının karakterizasyonu için önemli hale geldi (1). Mamografi ve US, memede kanser taramada yüksek duyarlılığa sahiptir. Ancak her iki yöntemin de özgüllüğü düşük olup belirgin eksiklikleri mevcuttur. Mamografi, dens memelerde yanlış negatif sonuç verebilmekte, US ise solid lezyonları ayırmada yetersiz kalmaktadır. Halen günümüzde BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) olarak kullandığımız sistem meme lezyonlarının benign- malign ayrımına yardımcı olmakla birlikte pek çok yanlış pozitif sonuca da neden olabilmektedir (2). Sonuçta çoğu benign lezyona gereksiz yere biyopsi yapılmakta ve bu da maliyeti arttırmaktadır. Bütün bu kısıtlamaları düzeltmek ve meme lezyonlarını doğru karakterize etmek için US elastografi sisteme girmiştir. Elastografi, yeni bir ultrason tekniği olup, klasik US yönteminden farklıdır.

Elastografide, dokunun anatomisinden çok sertlik derecesi görüntülenir.

US elastografi; meme, tiroid, lenf nodu ,testis, prostat gibi pek çok organın değerlendirilmesinde yüksek özgüllüğe sahip bulunmuştur (3-8).Ancak yöntem çok yeni olup, değişik tekniklerle uygulanabildiğinden, klinik pratikteki rolü halen araştırılmaktadır. Bu derlemenin amacı US elastografinin meme patolojilerini değerlendirmedeki rolünü tartışmaktır.

Ultrason Elastografi teknikleri

1-Gerilim ya da Kompresyon Elastografi

Prensipleri

Dışardan uygulanan güçle lezyonun nasıl değiştiğini ölçen yöntem gerilim elastografidir (GE). Uygulanan kompresyonun miktarı ölçüle-

mediğinden bu yöntemle mutlak değerler ölçülemez.

Teknik

GE basınç uygulanan dokunun Resim değiştirmesi, basınç kaybolması ile eski halini alması prensibine göre çalışır. Dokudaki Resim değişikliği dokunun sertliği ile ters orantılıdır. Örneğin, yağ doku kolay Resim değiştirirken fibröz dokunun ilk durumuna gelmesi daha yavaş olur. Basınç, dokuya proba hafif bastırarak ya da solunum, damar atım gibi fizyolojik baskıyla uygulanabilir. Dokudaki yer değiştirme ekranda görüntü olarak kodlanır. Dışarıdan uyguladığımız basıncı ölçmemiz mümkün olmadığından bu yöntemde dokuların mutlak elastisitesi değil sadece yer değiştirilebilirlik oranları ölçülür. Bu da lezyonların kalitatif değerlendirilmesine imkan verir.

Elastisite ölçümü için standart bir US probu ve konvansiyonel bir US ünitesi yeterlidir. Hafif bir baskıyla dokudaki deformasyon farklılıklarını analiz eden yazılım ile lezyonun yumuşak ya da sert olduğu söylenebilir. Optimal görüntü elde etmek için gerekli teknik kullanılan algoritmaya göre değişir. Bazı sistemlerde dışardan küçük baskı yeterlidir (Siemens Healthcare, Philips Healthcare sistemleri % 0.1 baskıya ihtiyaç duyarlar). Uygulamalarda kişi deneyimle optimal görüntüyü elde edeceği baskıyı kendisi oluşturabilir. Baskı ve serbest bırakma döngüsü boyunca incelenecek lezyon inceleme planı içinde olmalıdır. Bazı sistemlerde uygun baskı yapıp yapmadığını gösteren barlar mevcuttur. Ancak bu barlar lezyonun yer değiştirmesini (lezyona oranla doku deformasyonunu) göstermektedir. Optimal görüntü almak için bunlar her zaman yeterli olmaz. Elastisite görüntüleme rölatif bir görüntülemedir. Örneğin yoğun meme dokusu olan bir olguda yağ en yumuşak görünecektir. Ancak sadece yağların olduğu bir inceleme alanında yağ, sert kodlanabilir. Bu yanlış yorumlara neden olabilir. Bu yüzden geniş FOV alıp, yağ, meme dokusu, lezyonun aynı kesitte gösterilmesi faydalı olabilir. İnceleme sırasında kişinin elinin yaptığı basınca ön baskı denir. Ağır elli bir uygulayıcı dokuyu daha çok baskılayacak ve dokunun elastisitesini değiştirecektir. Ön basınç, imaj kalitesini ciddi anlamda değiştirir.

Ön basınç arttıkça dokular arası fark azalır. Ön basınç azaldıkça obje, imajın daha derinine hareket eder. Objenin en derinde izlendiği baskıda elastogram alınmalıdır. Bu, tıpkı renkli Doppler incelemede baskıyla damarların oklude olmasına benzer.

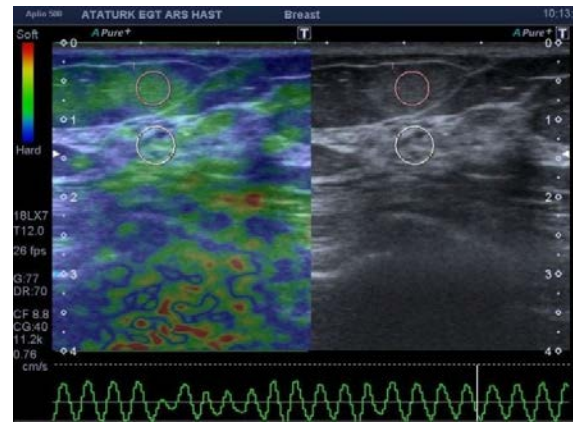
Artefaktlar

Beyaz halka artefaktı; inceleme sırasında lezyonun inceleme planından zaman zaman çıktığını gösterir. Buna kayma artefaktı da denir. Düzeltmek için görüntüyü sabit pozisyonda tutmak, hastaya yeniden pozisyon vermek, hastaya nefes tutturmak ve daha az baskı yapmak gerekir. Bu artefakt lezyonun çevre dokuya göre hareketli olduğunu gösterdiğinden benign bir özelliktir.

Kistlerde **öküzgözü artefaktı** tanımlanmıştır. Basit ve komplike kisti ayırmada prediktif değeri yüksek olarak bulunmuştur. Kist içinde solid komponent olması, patern içinde sert alan olarak izlenir.

Elastografik Görüntüleme

GE'de sert dokular genellikle mavi kodlanırken, yumuşak dokular kırmızı ve ara sertlikteki dokular yeşil kodlanır (Resim 1).



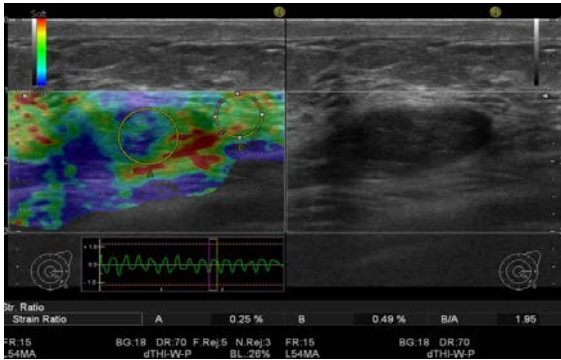
Resim 1: Ara sertlikte yeşil kodlanan lipom

Elastogramı değerlendirmede 3 faktör önemlidir:

1-Elastogram ve B-mod inceleme arasındaki boyut değişikliğini değerlendirmek. 2-Lezyonun sertliğini belirlemek. 3- Lezyon sertliğini yağla kıyaslamak

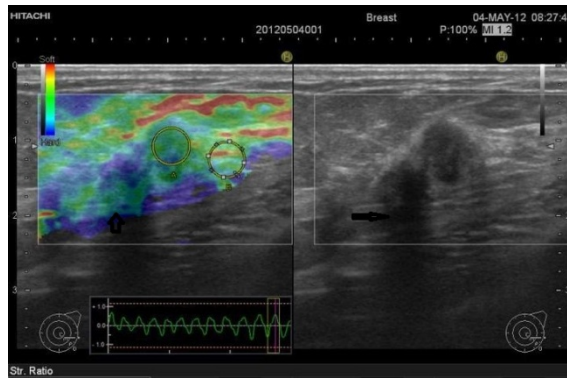
B-Modla boyut kıyaslama

Elastogram ve B-mod ölçümleri kıyaslamada uzunluk ya da alan kıyaslaması yapılabilir. Sert nodüller elastografide B-moddakine göre daha büyüktür (9). Bunun sebebi meme kitlesindeki dezmoplastik reaksiyondur (10). Genellikle lezyonun elastografideki çapı US'dekine oranlanır. Sonuç 1'den büyükse kanser akla gelir (11,12). Bunun için aynı seviyeden ölçüm yapmak önemlidir. Elastogramda boyut ölçümü bazı durumlarda yanlış sonuçlar verebilir. Örneğin dens memelerde fibroadenom, çevre meme doku ile aynı kodlanır (Resim 2). Bu da lezyonun daha büyük ölçülmesine ve malign olarak düşünülmesine neden olur. Barr ve ark.nın yaptığı çok merkezli bir çalışmada (12) bu özellik pek çok yanlış pozitif sonucun sebebi olarak açıklanmış ve özgüllüğü düşürdüğü belirtilmiştir.



Resim 2: Meme parankimiyle aynı kodlanan alanları olduğu için elastografide gerçek boyutundan büyük izlenen fibroadenom (Biyopsi ile tanı almış).

Bir başka özellik ise B-modda izlenen gölgelenmenin kanserde izlenmemesidir. Böylece kanserli lezyonun alt ucu elastografide görülebilir (Resim 3).

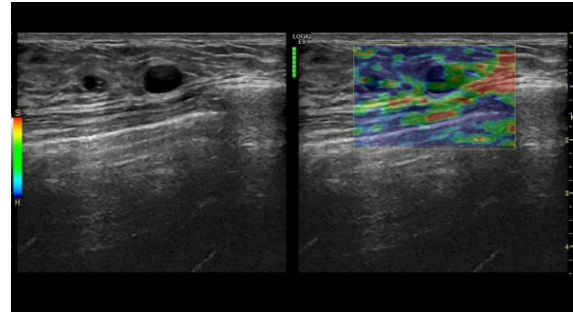


Resim 3: İnfiltratif duktal Ca olgusu. Alt konturu elastografide görülebilmekte.

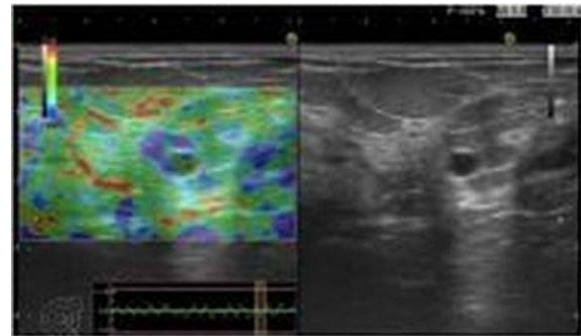
Hitachi'deki renk skalası boyut değişikliğini de göstermektedir. Lezyon sert ve elastografide aynı boyutta ise 4, lezyon sert ve elastografide boyutu büyükse skor 5, lezyon sert ancak elastografide küçükse skor 3, yumuşak ise skor 1 ve karışık paternde ise skor 2 olarak tanımlanmıştır. Skor 4 ve 5'lerde biyopsi önerilir.

Lezyonun Sertliği

Lezyonun sertliğinin değerlendirilmesi lezyon karakterizasyonu için önemlidir. B-modda hipoekoik izlenen bir lezyon yağ lobulu ise elastografide yağ gibi kodlanır. Bazı lezyonlar izoekoik olup B-modda seçilemez. Bunların da elastografide arka plandan farklı kodlanmaları tanımlanmalarını sağlar. Bu özellik komplike kistlerde oldukça önemlidir. Bunlar B-mod incelemede solid gibi görünürler. Komplike kistlerde öküzgözü paterni görülür (Resim 4). Siemens ve Philipste bu artefakt mevcutken Hitachi'de kistler tabakalı renklenme gösterir (Resim 5).



Resim 4: Komplike kistlerde solid alanın sert kodlanması ile izlenen öküz gözü artefaktı.



Resim 5: Hitachide komplike kistlerde izlenen tabakalanma artefaktı.

Itoh ve ark. meme lezyonlarını elastografide değerlendirmek için bir skorlama sistemi oluşturdular. Buna göre; skor 1: tamamen deforme olabilen lezyon, skor 2: büyük oranda deforme olabilen ancak az miktarda sert alanı bulunan lezyon, skor 3: santrali sert, periferi yumuşak lezyon, skor 4: tümüyle sert lezyon, skor 5: tüm lezyon ve çevre dokular sert. Bu skorlamada 1' den 3' e kadar puanlanan lezyonlar (1-3) benign; 4-5 lezyonlar ise malign olarak sınıflandı.

Lezyon/Yağ oranı

İlk çalışmalarda lezyon/yağ oranının lezyonun benign ya da malign olduğunu gösterdiği belirtilmişti (13-14). Ön basınç yağın gerilimini değiştireceğinden incelemelerde dikkatli olunmalıdır. Ön basınçla tüm dokuların sertliği değişir. En çok yağ doku etkilenir. Lezyon/yağ oranı düşer.

Yağ dokusunun özellikleri sabitken çevre dokular değişkendir. % 67'si benign ve % 33'ü malign olan 408 lezyonda yapılan çalışmada yağ/lezyon oranı 4.8'den küçük lezyonlar benign, büyükler ise malign bulundu (13). Çalışmada duyarlılık % 76.7, özgüllük % 76.8 olarak belirtildi. Malign-benign ayırımında gözlemciler arasındaki değişikliği azaltmak için 'gerilim oranı ya da gerilim indeksi' kullanılması önerilmiştir (13-17). Gerilim oranı, lezyondan ölçülen ortalama gerilimin çevre dokudan ölçülen ortalama gerilime oranıdır. Bu lezyonun rölatif sertliğini gösterir ki malign lezyonlarda gerilim indeksi artmış olarak bulunmuştur. Farklı çalışmalarda değişik cut-off değerleri kullanıldığından ve kalitatif metodların standardizasyonu olmadığından mevcut raporları kıyaslamak mümkün değildir.

GE'de görsel sınıflama yapılmıştır. Bunda patern 1: homojen mavi, anomali olmadığını gösterir. Patern 2: dikey çizgi artefaktları Patern 3: lezyonun kenarında lokalize renkli alan Patern 4: Lezyonun içinde heterojen renkli alan. Patern 1 ve 2 benign kabul edilirken patern 3 ve 4 malign olarak düşünülmektedir (18).

2- Shear Wave (Makaslama Dalgası) Elastografi

Bu teknikte dokuya önce bir itme pulsu gönderilir. Bu puls US ses demetine dik bir makaslama dalgası oluşumunu indükler. Bu makaslama dalga hızı US örnekleme teknikleri ile ölçülebilir. Bu hız doku sertliği ile orantılıdır. Lezyonun sertliği, dokudaki sesin hızı olarak gösterilebilir. Bu da gerilim modülü yani kilopaskal (kPa) olarak gösterilmektedir.

Shear wave elastografi (SWE) ile lezyonun sertliği kantitatif olarak edilebilir. Son yapılan çalışmalardan birine göre 70 kilopaskalın altındaki sertliğe sahip lezyonlar benign, üstündekiler malign olarak belirtilmiştir (19). Benign-malign ayırımında cut-off değerini 50 kPa olarak belirten yazarlar olmuştur (20). Basit kistlerin gerilim endeksi 0 olduğundan SWE ile ayırt etmek kolaydır (19,21). SWE ile yapılan bir çalışmada yağ doku elastisitesi (3 kPa), dens meme (45 kPa), benign lezyonlar (<80 kPa) ve malign lezyonlar (>100 kPa) bulundu (22).

Sert dokularda makaslama dalga hızı artarken basit kistlerde 0'dır (21). Krouskop ve ark. kanser ve kanser olmayan meme lezyonlarındaki elastisiteyi hesapladılar (23). Malign lezyonlar benignlere göre daha serttir. Bunun sebebi kanserde interstisyum ya da duktuslardaki dezmoplastik reaksiyon olarak düşünülmektedir. Daha az sıklıkla medüller, müsinöz, papiller kanser gibi malignitesi düşük tümörler elastik olabilir (24).

Yorum

Sonuçlar renk kodu ile belirtilir. Yumuşak alanlar mavi, sert alanlar kırmızı ve ara sertliktekiler yeşil kodlanır. Kantitatif ölçümler kPa olarak belirtilir.

Teknik

SWE de ise özel bir itme pulsu yayılır. Sesin dokudaki hızı, dokunun sertlik derecesi ile ilgili olduğundan sertliğin kantitatif ölçümü yapılabilir (22). Bu yöntemde doku basısına gerek yoktur ve dokunun elastikiyeti kPa cinsinden ölçülebilir (23). Makaslama dalga yayılımı derinlikle sınırlıdır. 4 cm 'den daha



derin lezyonlarda sonuç alınmayabilir. Bu olgularda hastaya yeni pozisyon verilerek lezyonun cilde yaklaştırılmaya çalışılması faydalı olabilir.

Artefaktlar

Çok sert lezyonlarda makaslama dalgası normal yayılmayabilir. Bunlarda renk kodlaması olmaz. Genelde tümörün dezmozplastik reaksiyonu lezyon çevresinde kırmızı halo olarak görülür. Ön basınç fazla yapıldığında da benzer görüntü olur. Ancak basınç azaltıldığında düzelir. Makaslama dalgası kist içinde yayılmayacağından bunlar renk kodlanmaz. Kemik, kalsifikasyon, tümör gölgesi gibi düşük sinyalli alanlar renk kodlanmaz.

ARFI

ARFI (acoustic radiation force impulse) dokuya dışarıdan bası uygulamak yerine doku içerden bir ultrason pulsu ile uyarılır. ARFI'nin iki yöntemi vardır. Kalitatif olarak kısa zamanlı ancak yoğun puls ekolarının uygulanmasıyla dokuda yer değişikliği oluşturulur. Dokuların rölatif sertlikleri görüntülenir. Kantitatif ARFI' da belli bir alana impuls gönderilir. Bu ilk impulsu basınç dalgalarını transvers planda çevre dokuya ileten birkaç impuls takip eder. Bu basınç dalgalarının hızı dokunun sertliği ile ilişkilidir ve bunu da ölçmek mümkündür. Dalgalar sert dokuda daha hızlıdır (21).ARFI'larla statik bilgi elde edilebilir. ARFI' da sert alanlar koyu, yumuşak alanlar açık kodlanır (18). İncelenen alanda anormal bir sertlik bulununca maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanabilir (24).

Yorum

ARFI görüntülemeye GE'de olduğu gibi lezyonun sertlik ve boyutu değerlendirilir. Malign lezyonların elastografideki boyutu B-moddakine göre büyüktür ve koyu gridir (25). ARFI'da bazen fibroadenomlar ayırt edilemeyebilir. Bazı olgularda çevre dokuya göre daha sert, bazılarında daha yumuşak görülebilir (26). ARFI'da lezyonların görülebilirliğine göre bir sınıflama yapılmıştır. US'de görülen lezyon ARFI'da teyit edilebiliyorsa buna patern 1 ya da 3 denir. İkisinin ayrımı lezyonun açık ya da koyu gri olmasına göre yapılmıştır.

Lezyon ARFI'da seçilemiyorsa patern 2 olarak adlandırılır. Patern 1 ya da 2 lezyonlar benign olarak kabul edilirken patern 3'ler şüpheli kabul edilmiştir (27). Bu skrolama sistemi geniş gruplarda henüz uygulanmamıştır.

Klinik çalışmalar

Gerilim Elastografi

Itoh ve ark.. (3) 111 adet 3 cm'den küçük nodülü (biyopside 59 benign, 52 malign) elastografi ile değerlendirerek 5'li skrolama sistemini oluşturdu. Malign lezyonların skorları anlamlı yüksekti (malignlerde skor 4.2 +/-0. benign lezyonlarda (skor 2.1+/1). Cut-off değeri 3 ve 4 arasında elastografik duyarlılık, özgüllük ve doğruluğu ise sırası ile % 86.5, % 89.8 ve%, 88.3 idi. Giuseppetti ve ark.. (28) 91 nodülü (biyopsi ile doğrulanmış 27 benign, 64 malign) Ueno skrolama sistemiyle değerlendirmiş (29);GE'nin duyarlılık ve özgüllüğünü sırasıyla % 79 ve % 89 bulmuştur. Yazarlar lezyonun büyüklüğünün elastisiteyi etkilediğini belirtmiştir.

Zhi ve ark. (5) dens memelerde GE, US ve mamografinin benign-malign lezyonları ayırt etmelerini kıyaslamıştır. Itoh ve ark.nin kullandıkları skrolama sistemi ile 296 lezyonu (209 benign, 87 malign) değerlendirmiş ve diğer iki metoda göre elastografi özgüllüğünü oldukça yüksek (% 95.7) ve yanlış pozitif prediktivite oranlarını oldukça düşük (% 4.3) bulmuştur. Elastografinin doğruluk oranı ve pozitif prediktivite değeri US'ye göre yüksekti (sırasıyla % 88.2 'ye % 72.6 ve % 87.1 ye % 52). Negatif prediktivite değeri ve yanlış negatiflik oranları diğer iki yöntemle benzer bulundu. Elastografinin US ile kombinasyonu duyarlılığı % 89.7 ve özgüllüğü % 95.7'e, pozitif prediktif değerini ise % 89.7'ye arttırmakta idi.

Hall ve ark. GE ile benign lezyonları B-mod incelemedekinden daha küçük, malign lezyonları daha büyük ölçtüler. Lezyonun elastografideki boyutunu B-moddakine oranlayıp,oran 1.2'nin üzerini malign olarak belirttiler (30).

Barr ve ark. biyopsi ile doğruladıkları 123 olguda elastisite/B-mod oranı 1'den küçük olan



olguları benign; 1 ve üzerini ise malign kabul ettiler. Çalışmalarının duyarlılığını % 100 özgüllüğünü % 95 buldular (11).

Barr ve ark.. (12) 413 benign, 222'si malign toplam 635 lezyonu boyut kriteri ile incelemiş olup elastografi/B mod oranında duyarlılığı % 98.6 ve özgüllüğü % 87.4 buldu.

Kumm ve ark. (31) düşük riskli meme lezyonlarının karakterizasyonu için gerilim oranları ile elastografik skor kombine etti. 310 lezyonda (223 benign, 87 malign) duyarlılığı % 76 ve %79; özgüllüğü % 81 ve % 76 buldu. Bu oranlar önceki çalışma sonuçlarına göre düşüktü ve gerilim oranının güvenilirliğinin zayıf olduğunu gösterdi. Yerli ve ark. 78 meme lezyonunda (62 benign, 16 malign) gerilim indeksi ile elastografik oranları kombine etti. Elastografik skor duyarlılığı ve özgüllüğü sırası ile % 80 ve % 95 iken US duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 87.5 ve %72.6 idi. Gerilim indeksinde 3.52 cut-off değeri ile duyarlılık ve özgüllük sırasıyla, % 80 ve %93 idi (31). Tüm bu çalışmalar, gerilim oranlarının kullanıldığı yarı kantitatif değerlendirmelerin elastografik skor doğruluğunu arttırmadığı sonucuna vardı.

ARFI

Tozaki ve ark. (27) 40 meme lezyonunda (18 benign ve 22 malign) ARFI kullanarak kalitatif elastografinin solid lezyonları ayırt etmede kullanılabilirliğini araştırdı. Benign lezyonlar patern 1 ve 2 malign lezyonlar patern 3 olarak sınıflandı. Lezyonların % 72'si patern 3 idi. Negatif prediktivite değeri % 100 bulundu. Bu yöntemin özellikle US' de solid izlenen komplike kistlerin teşhisinde faydalı olduğu sonucuna varıldı. Tozaki ve ark. (32) 50 olguda kantitatif ARFI kullanarak makaslama dalga hızlarını ölçtü. Cilt altı yağ dokuda ortalama hız 2.66 m/s iken meme parankiminde 3.03 m/s idi. Malign lezyonların % 76.5'inde ortalama hız benign lezyonlara göre anlamlı artmış bulundu (4.49 m/s ve. 2.68 m/s). Malign lezyonların % 23.5'inde hız ölçülemedi. Yazarlar ARFI'nın benign lezyonların teşhisinde faydalı olduğunu bildirdiler.

Meng ve ark. (33) ARFI elastografi kullanarak 92 meme lezyonunda (65 malign ve 27 benign;

ortalama çap 25.7 mm) gerilim oranı ile makaslama dalga hızını karşılaştırdılar. Ortalama makaslama dalga hızı ve gerilim oranları benign lezyonlarda malignlerden farklı bulundu (sırasıyla hızlar 1.08 +/-0.21 m/s ve. 1.99 +/-0.63 m/s 3.25 +/-2.03 m/s 8.22+/-1.27 m/s,). Yazarlar ARFI ve US kombinasyonunun lezyonların doğru karakterizasyonu ihtimalini arttırdığı sonucuna vardı.

SWE

Tozaki v ark.. (18) 100 solid meme kitlesinin benign-malign ayırımında elastografinin görsel sınıflaması ve young modülünü ölçmenin kullanılabilirliğini araştırdı. Görüntüler 4 grupta sınıflandı. Patern 1 ve 2 benign kabul edilirken patern 3 ve 4 malign olarak sınıflandı. Duyarlılık % 91.3 ve özgüllük % 80.6 bulundu. Young modülünün ortalama değerleri sırasıyla 42 kPa ve 146 kPa idi. Yazarlar iki yöntemin kombinasyonunun tanısallığı arttırdığı sonucuna vardı. Athanasiou ve ark. 48 meme lezyonunda (28 benign, 20'si malign) SWE ile kantitatif doku sertlik değerleri ile histolojik bulguları karşılaştırdı. Malign lezyonlarda ortalama elastisitesi 146.6 +/-40.05 kPa iken benign lezyonlarda 45.3+/-41.1 kPa idi. Komplike kistlerin elastisite değeri 0 olduğundan solid lezyondan ayrılabilirdi (19).

SWE özgüllüğü US' den yüksek bulundu (sırasıyla 0.96 ve. 0.63). Her iki yöntemin de özgüllüğü oldukça yüksekti (sırasıyla 0.95 ve. 0.96). Evans ve ark.. (20) 53 solid meme lezyonunda (23 benign, 30 malignant) elastografi ortalama cut-off değerini 50 kPa buldu. US ve SWE 'yi karşılaştırdıklarında SWE'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktivite değerini US'ye göre yüksek buldular (duyarlılık %97 ve %87, özgüllük: % 83 ve %78, pozitif prediktif değeri: % 88 ve % 84, negatif prediktivite değeri % 95 ve % 82 idi.

Sonuç

Elastografik değerlendirme değişik teknikler kullanılarak uygulanabilir. Bu teknikler uygulanması kolay teknikler olmakla birlikte optimal görüntü elde etmek için detaylara dikkat etmek gerekir.



Fibrokist ve fibroadenom gibi benign lezyonlarda lezyon ve arka zemin benzer sinyal özelliklerine sahiptir. Elastografi US ile kombine edilince yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değere sahiptir. Elastografi özellikle BI RADS- 3 lezyonların sınıflamasında önemlidir. Özellikle küçük nodul ve komplike kistlerin ayırımında faydalıdır.

Elastografi US de BI RADS-3 olarak sınıflanan lezyonlarda biyopsi ihtiyacını ve gereksiz takipleri azaltabilir. Özellikle US de 5 mm'nin altında izlenen ancak mamografide seçilemeyen lezyonlarda önemli bir role sahiptir. Bunlarda azalmış elastisite biyopsi yapılması gerektiği anlamına gelebilir. Gerilim elastografi (GE), dokunun elastisitesini değerlendirmede, kısa inceleme zamanı, hızlı yorumlanabilmesi, ucuzluğu, gerçek zamanlı incelenmesi gibi özellikleri sayesinde faydalı bir görüntüleme yöntemidir. Ancak kalitatif bir metod olması, teknik olarak operatöre bağlı oluşu, özel bir eğitim gerektirmesi, lezyonun tipi ve boyutundan etkilenmesi gibi özellikleri bilinen sınırlılıklarıdır. GE 'nin bu kısıtlılıkları kantitatif değerlendirmeye imkan sağlayan SWE ile kısmen giderilmiştir. Sert meme lezyonlarında shear-wave hızının ölçülememesi de bu yöntemin kısıtlılıklarındandır. Bu tip tümörlerde GE yüksek duyarlılığa sahip bulunmuştur. Sonuç olarak bu iki yöntem birbirini tamamlamaktadır.

Kaynaklar

1-Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995; 196:123–134.
2- American College of Radiology. Breast Imaging Reporting and Data System: Ultrasound. 1st ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2003.
3- Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, Yamakawa M, Matsumura T. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006;239:341-50.
4- Miyagawa T, Tsutsumi M, Matsumura T, Kawazoe N, Ishikawa S, Shimokama T, Miyanaqa N, Akaza H. Real-time elastography for the diagnosis of prostate cancer: evaluation of elastographic moving images. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:394-8.
5- Zhi H, Ou B, Luo BM, Feng X, Wen YL, Yang HY. Comparison of ultrasound elastography,

mammography, and sonography in the diagnosis of solid breast lesions. *J Ultrasound Med* 2007;26:807-15.

6- Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Mai JJ, Pellot-Barakat C, Insana MF, Brill AB, Saqa T, Hiraoka M, Toqashi K. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography. *Radiology* 2005;237:202-11.

7- Lyshchik A, Higashi T, Asato R, Tanaka S, Ito J, Hiraoka M, Insana MF, Brill AB, Saqa T, Toqashi K. Cervical lymph node metastases: diagnosis at sonoelastography e initial experience. *Radiology* 2007;243:258-67.

8- Goddi A, Sacchi A, Magistretti G, Almolla J, Salvatore M. Real-time tissue elastography for testicular lesion assessment. *Eur Radiol* 2012;22(4):721-30.

9- Ginat DT, Destounis SV, Barr RG, Castaneda B, Strang JG, Rubens DJ. US elastography of breast and prostate lesions. *Radiographics* 2009;29:2007-16.

10- Insana MF, Pellot-Barakat C, Sridhar M, Lindfors KK. Viscoelastic imaging of breast tumor microenvironment with ultrasound. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2004;9(4):393-404.

11-Barr RG. Real-time ultrasound elasticity of the breast: initial clinical results. *Ultrasound Q* 2010; 26:61–66.

12-Barr RG, Destounis S, Lackey 2nd LB, Svensson WE, Balleyguier C, Smith C. Evaluation of breast lesions using sonographic elasticity imaging: a multicenter trial. *J Ultrasound Med* 2012;31:281-7

13-Ueno E, Umemoto T, Bando H, Tohno E, Waki K, Matsumura T. New quantitative method in breast elastography: fat lesion ratio (FLR). Paper presented at: Radiological Society of North America 93rd Scientific Assembly and Annual Meeting; November 25–30, 2007; Chicago, IL.

14-Cho N, Moon WK, Kim HY, Chang JM, Park SH, Lyou CY. Sonoelastographic strain index for differentiation of benign and malignant nonpalpable breast masses. *J Ultrasound Med* 2010; 29:1–7.

15-Thomas A, Degenhardt F, Farrokh A, Wojcinski S, Slowinski T, Fischer T. Significant differentiation of focal breast lesions: calculation of strain ratio in breast sonoelastography. *Acad Radiol* 2010;17(5):558-63.

16-Zhi H, Luo B-M, Xiao X-Y, Yang H-Y, Ou B, Wen Y-Y. Strain ratio measurement method: a more objective breast lesion diagnosis method with UE. Vienna, Austria: ECR; 2010.

17-Todd R. Kumm, Alec Chau, Margaret Szabunio. Diagnostic performance of freehand elastography with strain ratio measurement in the characterization of breast lesions referred for ultrasound guided biopsy: initial clinical results at a single cancer referral center. In. 8. international



conference on the ultrasonic measurement and imaging of tissue elasticity; 2009, Vlissingen, The Netherlands.

18-Tozaki M, Fukuma E. Pattern classification of shear wave elastography images for differential diagnosis between benign and malignant solid breast masses. *Acta Radiol* December 2011;52:1069-75.

19- Athanasiou A, Tardivon A, Tanter M, Siqal-Zafrani B, Bercoff J, Deffieux T, Gennisson JL, Fink M, Neuenschwander S. Breast lesions: quantitative elastography with supersonic shear imaging—preliminary results. *Radiology* 2010 Jul;256(1):297-303.

20- Evans A, Whelehan P, Thomson K, McLean D, Brauer K, Purdie C, Jordan L, Baker L, Thompson A. Quantitative shear wave ultrasound elastography: initial experience in solid breast masses. *Breast Cancer Res* 2010;12(6):R104.

21- Barr RG. Shear wave imaging of the breast: still on the learning curve. *J Ultrasound Med* 2012;31:347-50.

22- Tanter M, Bercoff J, Athanasiou A, Deffieux T, Gennisson JL, Montaldo G, Muller M, Tardivon A, Fink M. Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:1373-86.

23-Krouskop TA, Wheeler TM, Kallel F, Garra BS, Hall T. Elastic moduli of breast and prostate tissue under compression. *Ultrason Imaging* 1998; 20:260–274.

24- Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics: tumours of the breast and female genital organs. Lyon, France: IARC;2003.

25- Ginat DT, Destounis SV, Barr RG, Castaneda B, Strang JG, Rubens DJ. US elastography of breast and prostate lesions. *Radiographics* 2009;29:2007-16.

26- Sharma AC, Soo MS, Trahey GE, Nightingale KR. Acoustic radiation force impulse imaging of in vivo breast masses. *Ultrasonics symposium. IEEE* 2004;1:728-31.

27- Tozaki M, Isobe S, Yamaguchi M, Ogawa Y, Homma K, Saito M, Joo C, Fukuma E.

Ultrasonographic elastography of the breast using acoustic radiation force impulse technology: preliminary study. *Jpn J Radiol* 2011;29(6):452-6.

28- Giuseppetti GM, Martegani A, Di Cioccio B, Baldassarre S. Elastasonography in the diagnosis of the nodular breast lesions: preliminary report. *Radiol Med* 2005;110(12):69-76.

29-Ueno E, Iboraki P. Clinical application of US elastography in the diagnosis of breast disease. *ECR* 5-9 March, Vienna, Austria; 2004.

30-Hall TJ, Zhu Y, Spalding CS. Ultrasound palpation imaging as a tool for improved differentiation

among breast abnormalities [abstract]. *Radiology* 2001; 221(suppl):697.

31-Kumm TR, Szabunio MM. Elastography for the characterization of breast lesions: initial clinical experience. *Cancer Control* 2010;17(3):156-61.

32-Tozaki M, Isobe S, Fukuma E. Preliminary study of ultrasonographic tissue quantification of the breast using the acoustic radiation force impulse (ARFI) technology. *Eur J Radiol* 2011;80(2):e182-7.

33-Meng W, Zhang G, Wu C, Wu G, Song Y, Lu. Preliminary results of acoustic radiation force impulse (ARFI) ultrasound imaging of breast lesions. *Ultrasound Med Biol* 2011;37(9):1436-43.

